

**Pharmakokinetische Untersuchungen
mit einem ^{198}Au -thiopolypeptid an
Patienten mit chronischer Polyarthrititis**

Hubert Greding

1975

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Pharmakokinetische Untersuchungen mit
einem ¹⁹⁸Au-thiopolypeptid an Patienten
mit chronischer Polyarthrititis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Hubert Greding
aus Burghausen
1975

Berichterstatter: PD Dr. M. Schattenkirchner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 7. 1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>MATERIAL</u>	5
3. <u>METHODEN</u>	6
3.1. Ermittlung einer Goldretentionskurve mit Hilfe des Ganzkörperzählers (GKZ)	6
3.2. Goldausscheidung in Urin und Faeces	9
3.2.1. Goldausscheidung in den Faeces	9
3.2.2. Goldausscheidung im Urin	10
3.2.3. Umrechnung der verschiedenen Meßgeo- metrien	10
3.3. Verteilungsbestimmungen des Goldes im Körper mit Hilfe der Ganzkörperszinti- graphie	11
3.4. Abstrom des Goldes vom Injektionsort	12
3.5. Plasmaspiegelbestimmungen am Tag der Injektion	13
3.6. Aktivitätsverhalten im 24-Stunden- Urin am Tag der Injektion	14
3.7. Messung der Aktivität über den Knie- gelenken	14
4. <u>ERGEBNISSE</u>	15
4.1. Bestimmung der Goldretention des Kör- pers mit Hilfe des GKZ	15
4.2. Messung der Goldexkretionen des Kör- pers in Urin und Faeces	27
4.2.1. Goldausscheidung im Urin	27

4.2.2.	Goldausscheidung in den Faeces	34
4.2.3.	Umrechnung der verschiedenen Meß- geometrien	35
4.2.4.	Messung der Gesamtdosis vor der In- jektion = 100%-Wert	43
4.3.	Verteilungsbestimmungen des Goldes im Körper	44
4.4.	Abstrom des Goldes vom Injektionsort	53
4.5.	Plasmaspiegelbestimmungen am Tag der Injektion	60
4.6.	Goldbestimmungen im 24-Stunden-Urin am Tag der Injektion	67
4.7.	Messung der Aktivität über den Knie- gelenken	74
5.	<u>DISKUSSION</u>	82
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	88
7.	<u>LITERATURANGABEN</u>	90

1. E I N L E I T U N G

Seit mehr als 40 Jahren werden zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis (in der angloamerikanischen Literatur rheumatoide Arthritis genannt) Goldsalze verwendet. Im Jahre 1927 berichtete Landè (1) über Erfolge in der Therapie der chronischen Polyarthrititis (cP) mit Goldthioglucoase bei 14 Patienten. Zwei Jahre später beschrieb Forestier (2) bei 15 Patienten Besserungen der cP durch eine Goldtherapie. Allerdings erfolgte diese Therapieform aufgrund einer falschen Annahme: man glaubte damals, daß die cP in den Formenkreis der tuberkulösen Arthritis einzuordnen sei (3). Robert Koch und Emil von Behring hatten nachgewiesen, daß Gold das Wachstum von Tuberkelbazillen in vitro hemmt (4). So glaubte man die cP mithilfe der tuberkulostatischen Wirkung des Goldes behandeln zu können.

Bis heute noch beruht die Therapie der chronischen Polyarthrititis mit Goldsalzen auf klinischer Empirie. Es liegen inzwischen zwar zahlreiche Untersuchungen über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Goldverbindungen vor (5,6,7,8,9,10), aber eine endgültige Klärung dieser Probleme ist noch nicht gelungen.

Zur pharmakologischen Wirkung der Goldsalze werden heute zwei Theorien diskutiert: die erste von Persellin und Ziff (11) besagt, daß das Gold durch eine Stabilisierung der Lysosomenmembran die Ausschüttung der entzündungsfördernden Enzyme, saure Phosphatase und β -Glucuronidase, verhindert; die zweite von Adam et al. (12) schreibt dem Gold eine Schutzfunktion an der Kollagenfaser zu, indem es durch eine Vermehrung von Disulfid-Brücken eine verstärkte Quervernetzung und somit eine erhöhte Stabilisierung der Kollagenfasern bewirkt.

Um die Fragen der Resorption, der Verteilung und der Exkretion der Goldsalze zu klären, wurden in den letzten zehn Jahren mehrere quantitative Bestimmungsmethoden

für das Gold entwickelt:

1. UV-Spektralanalyse (13)
2. Polarographie (14)
3. Neutronen-Aktivierungsanalyse (15)
4. Atom-Absorptions-Spektrophotometrie (16)

Die beiden zuerst genannten Methoden erfordern allerdings schwierige chemische Vorbereitungsarbeiten (Aufschließung, Veraschung, zahlreiche Extraktionen) und für die Neutronen-Aktivierungsanalyse besitzen die meisten klinischen Laboratorien nicht die notwendigen Apparate. Mit der Entwicklung der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie (AAS) in den letzten Jahren steht nun ein Verfahren zur Verfügung, das zuverlässig ist und in jedem großen Labor durchgeführt werden kann. Lorber et al. gelang es auf diesem Weg quantitative Goldbestimmungen in biologischen Flüssigkeiten durchzuführen (16).

Im Jahre 1972 ist es Mascarenhas et al. (17) mit Hilfe der AAS gelungen, die ersten exakten Goldplasmaspiegel und Goldurinkonzentrationen zu ermitteln. Mit dieser Methode untersuchten sie 35 Patienten, deren c.P. mit Goldsalzen therapiert worden war. Sie konnten aber keine Korrelation feststellen zwischen Urin- und Faecesausscheidung des Goldes einerseits, sowie zwischen Urinausscheidung und Gesamtexkretion andererseits. Ferner gelang es bei diesen Untersuchungen nicht, einen Zusammenhang zu finden zwischen dem Goldplasmaspiegel und dem therapeutischen Erfolg. Auch nach der Veröffentlichung dieser neuesten Untersuchungen waren wir in der Behandlung der c.P. mit Goldsalzen weiterhin auf die klinische Empirie angewiesen.

Daher kamen wir zu folgenden Überlegungen: da nach den Angaben mehrere Autoren (Mascarenhas et al., Gerber et al., Lorber et al.) der Goldplasmaspiegel allein nicht als Indikator für den Therapieerfolg gelten kann, sollte man weitere Parameter finden, mit deren Hilfe man die ungeklär-

ten Fragen der Dosierung und des Gesamtgoldgehaltes im Körper klären könnte.

Wir führten Untersuchungen an fünf Patienten mit chronischer Polyarthrititis durch, welche unter einer Goldbehandlung eine klinisch objektivierbare Remission zeigten und mit einer sog. Erhaltungsdosis weiterbehandelt wurden. Unter einer Erhaltungsdosis (25 mg Feingold) verstehen wir die Dosis, die dem Patienten in individuell verschiedenen Abständen von zwei bis vier Wochen intramuskulär verabreicht wird (nähere Ausführungen siehe unter 3.1.). Als erstes beabsichtigten wir bei diesen Patienten die Goldkonzentration im gesamten Körper zu bestimmen. Mit der Messung durch einen Ganzkörperzähler stand uns eine Methode zur Verfügung, nach Injektion einer bestimmten Menge von radioaktiv markiertem Gold die nach den physiologischen Exkretionen noch im Körper verbleibende Goldmenge zu bestimmen. Zugleich wollten wir die Goldausscheidung im Urin und in den Faeces der Patienten messen. Sollten diese drei Messungen über einen definierten Zeitraum möglich sein, so ergäbe sich die gesuchte Retentionskurve des Körpers für das Gold. Ferner wollten wir mit Hilfe der Ganzkörperszintigraphie an weiteren fünf Patienten mit chronischer Polyarthrititis Verteilungsmessungen des Goldes nach intraglutealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Stunden durchführen.

Zusammenfassend seien jene Untersuchungen angeführt, die wir vornehmen wollten, um dazu beizutragen, die ungeklärten Fragen der Verteilung und Exkretion des Goldes sowie des Gesamtgoldgehaltes des Körpers und der optimalen Wirkungsdosis besser zu klären:

1. Ermittlung der Goldretentionskurve des Körpers bei fünf Patienten mit chronischer Polyarthrititis mithilfe des Ganzkörperzählers.
2. Aufstellung einer Korrelation zwischen Urin-, Faeces- und Gesamtausscheidung des Goldes durch quantitative

Goldmessungen in Urin und Faeces.

3. Verteilungsmessungen des Goldes im Körper nach intramuskulärer Injektion mithilfe der Ganzkörperszintigraphie über 24 Stunden.
4. Klärung der Resorptionsgeschwindigkeit des Goldes nach intramuskulärer Injektion vom Injektionsort durch Messungen mit einer Up-take-Sonde eines Kristall-Szintillationszählers.
5. Goldplasmaspiegelbestimmungen in festgesetzten Zeitabständen am Tag der Injektion durch Messung von Plasma-proben im Bohrloch-Kristall eines Szintillationszählers.
6. Messung der Aktivität über den von der cP. befallenen Kniegelenken nach intramuskulärer Gabe von radioaktiv markiertem Gold mit Hilfe eines Kristall-Szintillationszählers.
7. Differenzierung der Goldausscheidung im Urin am Tag der Injektion durch quantitative Goldbestimmungen im Sammelurin acht, 16 und 24 Stunden nach der Injektion.

2. M A T E R I A L

Folgende Geräte, Medikamente und Chemikalien wurden verwendet:

1. Aethylen-Diamin-Tetra-Essigsäure (EDTA)
2. Auro-Detoxin der Firma Wülfig, radioaktiv markiert mit Au^{198} im Radiochemical Centre, Amersham, Bucks. Die spezifische Aktivität betrug $\sim \frac{12 \mu\text{Ci}}{0,1 \text{ g}}$. Auro-Detoxin ist ein Goldthiopolypeptid und enthält ca. 13 Gewichtsprozent organisch gebundenes Gold. Au^{198} besitzt eine Halbwertszeit von 2,70 Tagen und ist ein β^- - und γ -Strahler.
3. Kristall-Szintillationszähler in Form eines Up-take-Meßplatzes der Firma Siemens. Im Bohrloch wurden die Aktivitäten von Plasma-, Urin- und Faecesproben gemessen, mit der Up-take-Sonde die Aktivitäten über den Injektionsorten und über den Kniegelenken.
4. Ganz-Körper-Zähler (GKZ) der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München (Institut für Strahlenschutz).
5. Doppelkopf-Scanner für die Ganzkörperszintigraphie. Dieser besitzt medium-energy-Kollimatoren, liefert Bilder des Gesamtkörpers mit einer Verkleinerung von 5:1 und ist mit NaJ-Kristallen von acht Zoll ausgestattet. Hersteller: Ohio-Nuclear (USA).

3. M E T H O D E N

3.1. Ermittlung einer Gold-Retentionskurve mit Hilfe des Ganzkörperzählers (GKZ)

Fünf Patienten aus der Rheumatiker-Ambulanz der medizinischen Universitätspoliklinik München wurden nach folgenden Kriterien ausgesucht:

NAME	GESCHL.	ALTER	KRANKHEITS-STADIUM *	FUNKTIONS-STADIUM *	BISHER APPL. FEINGOLD MENGE
H.R.	♂	61	I	I	1,807 g
K.W.	♂	40	III	III	0,500 g
M.E.	♀	42	II	II	0,862 g
P.I.	♀	43	II	II	0,986 g
S.A.	♀	49	III	II	0,325 g

(* nach Steinbrocker (18))

Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, die in einem steady-state der Goldtherapie waren und eine gute Remission der cP zeigten. Steady-state wurde von uns nach klinischen Kriterien definiert. Wir verstanden darunter das Fortbestehen einer klinisch objektivierbaren Besserung, die durch eine Goldtherapie bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis erzielt worden war. Diese Patienten standen unter einer sog. protrahierten Behandlung mit Goldsalzen, bei der in individuell verschiedenen Abständen von zwei bis vier Wochen 25 mg Feingold intramuskulär verabreicht werden (im Gegensatz dazu werden bei Behandlungsbeginn wöchentlich 50 mg Feingold injiziert). Diese Dosis von 25 mg Feingold bezeichnen wir hypothetisch als Erhaltungsdosis. Bei Gerber (6) ist steady-state definiert als die Periode während einer Goldthe-

rapie, in der nach regelmäßigen Injektionen der Serum-Goldspiegel ein Plateau erreicht hat, das nahezu konstant bleibt. Dies entspricht in etwa unserer Vorstellung einer Erhaltungsdosis.

Vor der Injektion des radioaktiv markierten Auro-Detoxins wurde an jedem Patienten unter dem GKZ eine Leerwertmessung vorgenommen. Dadurch konnten wir feststellen, ob die Untersuchungspersonen noch Aktivitäten aufwiesen, die von früheren nuclearmedizinischen Untersuchungen bzw. von radioaktiven Kontaminationen aus der Umwelt stammen.

Ein Ganzkörperzähler wird zur Messung von γ -Strahlung benutzt. Die Meßanordnung der vier Szintillationskristalle (NaJ) war so ausgerichtet, daß ein Erwachsener, der einen γ -strahlenden radioaktiven Stoff inkorporiert hatte, dort gemessen werden konnte. Es waren ein oder mehrere Szintillationszähler in einer Abschirmkammer so angebracht, daß der gesamte Körper des Patienten erfaßt wurde. Die Meßgeometrie stellten wir derart ein, daß die gemessene Impulsrate unabhängig von dem Ort war, an dem sich der radioaktive Stoff im Körper befand. Die Größe der Abschirmkammer war so gehalten, daß ein geringer Nulleffekt erzielt wurde.

Ein definierter Teil der aus dem Körper austretenden γ -Quanten wurde in den Szintillationskristallen absorbiert. Dabei entstanden Lichtblitze, die in einem Photo-Elektronen-Vervielfacher (photomultiplier) in elektrische Impulse umgewandelt wurden. In einem Impulshöhenanalysator wurden diese nun nach ihrer Größe sortiert und in einen Kernspeicher eingegeben. Von dort konnten sie mittels üblicher Methoden auf Schreibmaschine, x-y-Kurvenschreiber und Magnetband übertragen werden.

Mit einem GKZ kann routinemäßig festgestellt werden,

welcher Stoff und welche Menge sich bei einer gewollten oder ungewollten Inkorporation von radioaktivem Material im Körper befindet.

Ermittelt man durch fortlaufende Messungen die zur Meßzeit im Körper vorhandene Menge eines radioaktiven Stoffes, so erhält man die Retentionskurve des Körpers für die betreffende radioaktive Substanz.

R e t e n t i o n ist definiert als Menge der zur Zeit t im Körper vorhandenen Substanz, ausgedrückt in Prozent der ursprünglich applizierten Gesamtmenge.

Addiert man auf die Gold-Retentionskurve die Kurven der Goldausscheidung in Faeces und Urin, so sollte sich für jede Zeit t nach der Injektion die anfänglich injizierte Gesamtmenge (= 100%) wieder ergeben.

Den fünf Patienten wurden je 0,2 g Auro-Detoxin, die in 2 ml Aqua dest. gelöst worden waren, tief in die rechte Glutealmuskulatur injiziert. Dieses Goldthiopolypeptid war markiert mit Au^{198} . Die spezifische Aktivität betrug $\sim \frac{12 \mu\text{Ci}}{0,1 \text{ g}}$. Auro-Detoxin enthält 13 Gewichtsprozent organisch gebundenes Gold. Vor und nach der Injektion wurden die 2 ml-Spritzen unter der Up-take-Sonde eines Kristallszintillationszählers gemessen. Die Differenz der beiden Werte ergab für jede der fünf Spritzen die Gesamtaktivität (A) in counts pro minute (cpm). Dies war zugleich der 100%-Wert der injizierten Gesamtmenge. Vier Stunden nach der Injektion erfolgte die erste Messung unter dem GKZ. Zwischen Injektion und erster Messung durften die Patienten weder Faeces noch Urin entleeren. Dadurch wurde mit der ersten Messung unter dem GKZ die gesamte injizierte Menge des radioaktiven Goldes erfaßt und der erste Meßwert durfte als 100%-Wert gelten. In der ersten Woche wurden fünf, in der zweiten Woche drei, in der dritten Woche eine und in der vierten Woche nach der Injektion nochmals eine

Messung durchgeführt. Aufgrund der Abnahme der Aktivität (Halbwertszeit $Au^{198} = 2,70$ Tage) verlängerte sich die Meßdauer von zwei Minuten in den ersten Tagen auf 20 Minuten in der dritten und vierten Woche.

3.2. Goldausscheidung in Urin und Faeces

Mit der Methode der Ganzkörperzählung kann zwar für jede beliebige Zeit nach der Injektion festgestellt werden, wieviel von der ursprünglich applizierten Goldmenge noch im Körper vorhanden ist bzw. ausgeschieden wurde, aber es kann keine Aussage darüber gemacht werden, in welchem Verhältnis die Exkretion in Urin und Faeces zueinander stehen. Um die Frage zu klären, ob eine feste Korrelation besteht zwischen den Ausscheidungen über Niere und Darm wurden von denselben fünf Patienten, nach der Injektion des radioaktiv markierten Auro-Detoxin, über zehn Tage der gesamte Stuhl und Urin gesammelt.

3.2.1. Goldausscheidung in den Faeces

Unsere Patienten sammelten Ihren Stuhl in speziellen Plastik-Camping-Toiletten. Die einzelnen Faecesportionen wurden gesammelt und tiefgefroren. Zur Messung homogenisierten wir die Portionen in einem Fein-Mix-Gerät unter Zusatz von 100-200 ml H_2O (je nach Masse des Stuhls). Die Aktivität (A) des gesamten Homogenisats wurde in einer Ringschale über dem Bohrlochkristall eines Szintillationszählers gemessen, nachdem zuvor der Leerwert der Ringschale bestimmt worden war. Man erhält die Aktivität in counts pro minute (cpm). Die gemessenen Counts mußten mit der Halbwertszeit (HWZ) des Goldes (= 2,70 Tage) korrigiert werden.

Dies geschah nach folgender Formel:

$$\frac{t \text{ (Zeit p.i.)}}{T \text{ (HWZ)}} \text{ (min.)} \longrightarrow e^{-\lambda t} \text{ (Zerfallsfunktionstabelle)}$$

$$\frac{\text{gemessene cpm}}{e^{-\lambda t}} \longrightarrow \text{echter Meßwert.}$$

Die injizierte Goldmenge wurde als 100% angesetzt und die Meßwerte wurden in Prozente der Gesamtaktivität ausgedrückt. Ferner war eine Korrektur der Werte mit einem Faktor nötig, der sich aus den verschiedenen benutzten Meßgeometrien ergab (siehe unter 3.2.3.).

3.2.2. Goldausscheidung im Urin

Neben ihrem gesamten Stuhl sammelten die Patienten täglich den 24-Stunden-Urin. Von der Gesamtmenge pipettierten wir nach kräftigem Schütteln 5 ml Proben ab und bestimmten die Aktivität in einem Reagenzglas im Bohrloch-Kristall. Die Meßwerte wurden dann auf die tägliche Gesamtmenge umgerechnet, mit der HWZ korrigiert und in Prozent der injizierten Gesamtmenge ausgedrückt.

Durch Auftragung der Meßpunkte gegen die Zeit t ergaben sich die beiden Kurven der Goldausscheidung des Körpers in Urin und Faeces.

3.2.3. Umrechnung der verschiedenen Meßgeometrien auf die 3 ml-Bohrloch-Geometrie

Um die gemessenen Werte miteinander vergleichen zu können, war es nötig, die verschiedenen Meßgeometrien (Bohrloch, Sonde) aufeinander zu beziehen. Innerhalb

einer Meßanordnung unterschieden sich die Geometrien wiederum:

- a) Sonde aufgesetzt auf den Injektionsort;
- b) Sonde in 20 cm Abstand über den 2ml-Spritzen, zur Bestimmung der Gesamtaktivität (= 100%-Wert);
- c) im Bohrloch wurden 3 ml Urin im Reagenzglas gemessen;
- d) im Bohrloch wurden die Faeces in einer Ringschale gemessen;

Wir beschlossen, alle Geometrien auf die von 3 ml Urin im Bohrloch-Kristall zu beziehen. Dazu war es notwendig eine radioaktive Eichlösung von definierter Menge Au^{198} (= 2 ml Auro-Detoxin, radioaktiv markiert mit Au^{198}) herzustellen. Diese wurde nun in den verschiedenen Geometrien (a-d) gemessen und zwischen den ermittelten cpm-Werten wurden die Quotienten errechnet, die dann den gesuchten Umrechnungsfaktoren entsprachen.

3.3. Verteilungsbestimmungen des Goldes im Körper

Fünf Patienten unserer Rheumatiker-Ambulanz wurden nach folgenden Kriterien ausgesucht:

NAME	GESCHL.	ALTER	KRANKHEITS-STADIUM *	FUNKTIONS-STADIUM *	BISHER APPL. GESAMTMENGE FEINGOLD
B.R.	♀	63	II	I	0,494 g
O.A.	♀	66	II	I-II	1,950 g
K.A.	♀	65	I-II	I	0,570 g
P.M.	♀	72	II	I	0,863 g
M.T.	♀	36	II	II	0,881 g

(*nach Steinbrocker (18))

Die Versuchspersonen sollten in einem steady-state der Goldbehandlung sein (Definition siehe unter 3.1.) und eine klinisch objektivierbare Remission der chronischen Polyarthritiden zeigen. Bei diesen Patienten ist bis zu diesem Zeitpunkt das Goldsalz in 14-tägigem Rhythmus intragluteal appliziert worden. Der Zeitpunkt unseres Versuches wurde so gelegt, daß im gewohnten Turnus anstelle der normalen Goldinjektion (0,2 g Auro-Detoxin) einmalig eine radioaktiv markierte Dosis gegeben wurde. (0,2 g Auro-Detoxin, markiert mit Au^{198}). Die spezifische Aktivität betrug $\frac{125 \mu\text{Ci}}{0,1 \text{ g}}$.

Drei der Patienten (B.R., O.A., K.A.) wurde die Dosis in die rechte Glutealmuskulatur, zwei von ihnen (M.T., P.M.) jeweils 0,1 g in die rechte und linke Glutealmuskulatur injiziert.

Für die Messungen unter dem Ganzkörperzähler (siehe 3.1.) galt es nun mit Hilfe des Scanners den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem eine optimale Verteilung des Goldes im Körper vorliegt. Zugleich konnten wir durch diese Untersuchungen feststellen, in welchen Organen und zu welchen Zeiten sich eine Konzentration der Aktivität darstellt.

Zwei Patientinnen wurden nach einer, zwei, drei, fünf, acht und 24 Stunden unter dem Doppel-Kopf-Scanner gemessen (K.A., B.R.), die anderen drei (O.A., P.M., M.T.) jeweils ca. eine, acht und 24 Stunden nach der Injektion. Der Ganzkörperazintigraph (Scanner) verkleinerte die Bilder des Gesamtkörpers 1:5.

3.4. Abklingquote vom Injektionsort

Dieselben Personen wie unter 3.3. wurden nach der intramuskulären Injektion des radioaktiv markierten Goldes in halbstündigen Abständen mit der Up-take-Sonde des Kristallszintillationszählers über dem Injektionsort (rechter bzw.

rechter und linker Glutealmuskel) gemessen. Wir setzten die Sonde direkt auf die Injektionsstelle auf. Die Messung erfolgte am sitzenden Patienten, wobei bei jeder einzelnen Bestimmung der Winkel zwischen Körper und Sonde konstant gehalten wurde. Um möglichst identische Versuchsbedingungen zu gewährleisten wurde die Aufsatzfläche der Sonde mit einem Filzstift am Körper markiert. Die Meßdauer betrug stets eine Minute. Die Aktivität (A) zeigte sich in counts pro minute (cpm). Der Abstrom des Goldes vom Injektionsort wurde über zehn Stunden verfolgt. Sowohl durch die Messungen mit dem Ganzkörperszintigraph, als auch durch die Bestimmungen mit der Up-take-Sonde konnten wir feststellen, wie lange am Injektionsort ein Golddepot vorhanden ist.

Die Meßwerte mußten noch mit der Halbwertszeit des Goldes und dem Bohrloch-Sonden-Faktor korrigiert werden (siehe dazu unter 3.2.3.).

3.5. Plasmaspiegelbestimmungen am Injektionstag im Bohrloch-Kristall des Szintillationszählers

Bei unseren fünf Patienten entnahmen wir in stündlichen Abständen 10 ml Blut aus der Vena cubitalis. Die Reagenzgläser waren mit je fünf Tropfen 10%iger EDTA-Lösung versetzt, um eine Komplexbildung zwischen Gold und Plastikgefäßwand der Gläser zu verhindern. Die Blutproben wurden bei 10^3 Umdrehungen pro Minute (Upm) zentrifugiert und von dem so gewonnenem Plasma wurden drei Milliliter abpipettiert. Deren Aktivität, ausgedrückt in cpm, bestimmten wir im Bohrloch-Kristall eines Szintillationszählers. Die Meßwerte mußten noch mit der Halbwertszeit des Goldes korrigiert werden.

3.6. Aktivität im 24-Stunden-Urin des Injektionstages

Da aus der bisher erschienen Literatur über die Gold-exkretion (Gerber et al.(6)), Lawrence J.S.(10), Rothermich et al.(19)) eindeutig hervorgeht, daß die Goldausscheidung am Injektionstag am weitaus größten ist, wollten wir die Exkretion gerade an diesem Tag noch genauer differenzieren. Unsere Patienten sammelten daher am Injektionstag den 24-Stunden-Urin in drei Portionen von je acht Stunden. Dem Sammelgefäß waren 5 ml 10%iger EDTA-Lösung zugegeben, um eine Komplexbildung zwischen Plastikgefäß und Gold zu verhindern. Von den gesammelten acht-Stunden-Portionen wurden je fünf Milliliter entnommen und im Reagenzglas im Bohrloch-Kristall eines Szintillationszählers gemessen. Die Aktivität zeigte sich wieder in counts pro minute (cpm). Die Meßwerte mußten noch mit der Halbwertszeit des Goldes korrigiert werden.

3.7. Bestimmung der Aktivität über den Kniegelenken

In halbstündlichen Abständen bestimmten wir die Aktivität, die mit der Up-take-Sonde über beiden Kniegelenken festzustellen war. Bei allen Patienten waren diese Gelenke von polyarthritischen Prozessen befallen, eine Patientin bot zudem deutliche klinische Zeichen eines akuten entzündlichen Schubes (P.M.). Wir wollten daher feststellen, ob sich eine Anreicherung des radioaktiv markierten Goldes in den betroffenen Gelenken nachweisen läßt. Als Bezugspunkt der Beurteilung bewerteten wir die Aktivitäten über der Unterschenkel-Mitte (Tibia). Die Up-take-Sonde des Szintillationszählers war stets ganz auf das Kniegelenk bzw. die Tibia aufgesetzt. Die Meßwerte mußten mit der Halbwertszeit und dem Sonden-Bohrloch-Faktor (siehe unter 3.2.3.) korrigiert werden.

4. E R G E B N I S S E

4.1. Bestimmung der Goldretention des Körpers mit Hilfe des Ganzkörperzählers (GKZ)

Sechs Stunden nach der Injektion von 0,2 g Auro-Detoxin, das mit Au^{198} radioaktiv markiert worden war ($\sim 25 \mu\text{Ci}$), erfolgte die erste Messung unter dem GKZ. Da zwischen intramuskulärer Injektion und erster Messung weder Urin noch Faeces entleert werden durfte, konnten wir diesen Meßwert als 100%-Wert annehmen (Tabelle 1.2.). Am ersten Tag nach der Injektion enthielt der Körper noch zwischen 73% und 80% der injizierten Gesamtmenge, am siebten Tag p.i. noch zwischen 57% und 63%. 16 Tage nach der Injektion konnten wir eine Retention von 47% bis 51% der applizierten Gesamtdosis mit dem GKZ feststellen.

Alle angegebenen Werte sind in den Tabellen 1.1. a-e dargestellt. Abbildung 1 zeigt die Retentionskurven. Auffallend war, daß vier Patienten eine sehr gute Übereinstimmung der Meßwerte zeigten, dagegen aber die Patientin S.A. durchwegs um 10% bis 15% höhere Retentionswerte aufwies. Es war dies die Patientin, der bisher die geringste Feingoldgesamtmenge appliziert worden war (siehe dazu Tabelle unter 3.1.).

Die Differenz zwischen der Goldretention in Prozent der applizierten Gesamtmenge und dem 100%-Wert entspricht für jeden Tag nach der Injektion der Summe der Ausscheidungen in Urin und Faeces. Da von uns zur selben Zeit die Goldexkretionen mit dem Kristall-Szintillations-Zähler (siehe unter 4.2.) gemessen wurden, sollte die Addition der Prozentwerte der Ausscheidung (Urin + Faeces) und der Retention an jedem Tag p.i. 100% ergeben (siehe Tabelle 1.2.).

Damit ist eine Kontrolle der Meßgenauigkeit sowohl des GKZ als auch des Kristall-Szintillations-Zählers gegeben. Unsere Werte lagen zwischen 95,7% und 100,6%.
(siehe Tabelle 1.2.)

Au^{198} ist ein β^- - und γ -Strahler. Der GKZ erfaßt bei seinen Messungen nur die γ -Strahlung. Das von uns benützte Isotop Au^{198} weist folgende drei Spitzen in seinem Energiebereich auf:

E_γ	=	0,412 MeV	95,8%
		0,680 MeV	1,0%
		1,090 MeV	0,2%

Die Prozentangaben geben die Menge der γ -Strahlung im jeweiligen Energiebereich wieder. Das heißt mit anderen Worten, daß 95,8% der γ -Strahlung im Bereich von 0,412 Mega-Elektronen-Volt (MeV) zu messen sind, 1% bei 0,68 MeV und 0,2% bei 1,09 MeV.

In Abbildung 2 ist eine der Leerwertmessungen des GKZ an den Versuchspersonen dargestellt.
Abbildung 3 zeigt das in-vivo- γ -Spektrum von Au^{198} zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion.

T a b e l l e 1.1.a: Messung der Goldretention des Körpers mit dem GKZ

Datum der Messung	Tage p.i.	Meßwerte (Mittelwerte) Energiebereich in Mev 0 bis 0,55	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$ 0 bis 0,55	Goldretention in% derinjizierten Gesamtdosis (Mittelwert)
18.6.	0	1624399	1671572	100%
19.6.	1	947980	1229596	73,46
20.6.	2	696414	1166869	69,58
22.6.	4	383218	1072976	63,91
25.6.	7	160504	971593	57,52
27.6.	9	91303	925237	54,72
29.6.	11	52252	895657	52,94
4.7.	16	13221	804165	47,35
18.7.	30	309	739616	42,24

Patient P.I.: Injektion 8⁴⁵ am 18.6.; Die angegebenen Meßwerte und Prozentwerte sind Mittelwerte aus mehreren Messungen. Nulleffekt und Leerwert wurden bereits während der Messung subtrahiert.

T a b e l l e 1.1.b:

Messung der Goldretention des Körpers mit dem GKZ

Datum der Messung	Tage p.i.	Meßwerte (Mittelwerte) Energiebereich in MeV		Korrektur mit $e^{-\lambda t}$		Goldretention in% der injizierten Gesamtdosis (Mittelwert)
		0 bis 0,55	0,31 bis 0,55	0 bis 0,55	0,31 bis 0,55	
18.6.	0	1581960	565641	1626555	581586	100%
19.6.	1	1067967	385563	1382441	499096	85,40
20.6.	2	800340	287945	1337376	481159	82,48
22.6.	4	452637	162345	1263944	453332	77,83
25.6.	7	197186	69876	1188598	421198	72,74
27.6.	9	112801	39918	1138083	402745	69,61
29.6.	11	64893	23008	1093492	387701	66,94
4.7.	16	17202	6079	1051985	371760	64,30
18.7.	30	421	154	1002023	366536	62,31

Patient S.A: Injektion 9⁰⁰ am 18.6.; Die angegebenen Meßwerte und Prozentwerte sind Mittelwerte aus mehreren Messungen. Nulleffekt und Leerwert wurden bereits während der Messung subtrahiert.

T a b e l l e 1.1.c: Messung der Goldretention
mit dem GKZ

Patient K.W.: Injektion 9^{30} am 28.5.;

Bei der Untersuchung im GKZ wurde festgestellt, daß dem Patienten K.W. bei einer früheren nucleomedizinischen Untersuchung ^{87}Sr appliziert worden war. Dieses Isotop erfaßt der GKZ im etwa gleichen Energiebereich wie das von uns injizierte ^{198}Au . Daher mußten wir diesen Patient aus den Untersuchungen mit dem GKZ herausnehmen.

In die Bestimmungen der Goldexkretion im Urin und Stuhl wurde der Patient jedoch miteinbezogen, da die Leerwertmessungen in Urin und Stuhl sich nicht von denen der übrigen Patienten unterschied und daher angenommen werden durfte, daß kein ^{87}Sr mehr ausgeschieden wurde.

T a b e l l e 1.1.1.d: Messung der Goldretention des Körpers mit dem GKZ

Datum der Messung	Tage p.i.	Meßwerte (Mittelwerte) Energiebereich in MeV 0 bis 0,55	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$		Goldretention in% der injizierten Gesamtdosis (Mittelwert)
			0 bis 0,55	0,31 bis 0,55	
28.5.	0	1767114	1836149	620579	100%
29.5.	1	1109311	1447540	504669	80,08
30.5.	2	829431	1393361	488428	77,30
31.5.	3	631809	1372099	476860	75,78
1.6.	4	458386	1293749	448725	71,38
4.6.	7	189130	1148114	392385	62,88
6.6.	9	106493	1096558	371464	59,79
8.6.	11	61408	1044918	355617	57,10
13.6.	16	15498	943378	316407	51,18
20.6.	23	2268	784020	253044	41,74

Patient H.R.: Injektion 9^{34} am 28.5.; Die angegebenen Meßwerte und Prozentwerte sind Mittelwerte aus mehreren Messungen. Nulleffekt und Leerwert wurden bereits während der Messung subtrahiert.

Tabelle 1.1.e: Messung der Goldretention des Körpers mit dem GKZ

Datum der Messung	Tage p.i.	Meßwerte (Mittelwerte) Energiebereich in MeV 0 bis 0,55 0,31 bis 0,55	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$ 0 bis 0,55 0,31 bis 0,55	Goldretention in% der injizierten Gesamtdosis (Mittelwert)
28.5.	0	1518203	1587646	100%
29.5.	1	905181	1176282	74,72
30.5.	2	683709	1145418	72,89
31.5.	3	515582	1118452	71,08
1.6.	4	382624	1073566	67,98
4.6.	7	158440	959069	60,36
6.6.	9	87220	902029	56,14
8.6.	11	52028	881302	55,32
13.6.	16	13037	797486	49,83
20.6.	23	1928	663076	40,66

Patient M.E.: Injektion ^{32}P am 28.5.; Die angegebenen Meßwerte und Prozentwerte sind Mittelwerte aus mehreren Messungen. Nulleffekt und Leerwert wurden bereits während der Messung subtrahiert.

T a b e l l e 1.2. : Goldretention des Körpers und Goldaus-
scheidung in Urin und Faeces 10 Tage
nach der Injektion.

Patient	Tag nach der In- jektion	injizierte Gesamtdosis =100%-Wert (cpm)	Gesamtaus- scheidung im Faeces in%	Gesamtaus- scheidung im Urin in%	Retention im Körper in%	Addition der Retentions- und Ausschei- dungs-Prozente in%
K.W.	10.	8 408 380	10,51	25,88	(siehe Seite 19)	
M.E.	9.	7 256 823	3,93	35,73	56,10	95,70
H.R.	10.	8 454 814	7,61	35,92	57,10	100,60
P.I.	10.	7 211 937	6,67	40,81	52,90	100,40
S.A.	10.	7 207 293	6,00	25,37	66,90	98,30

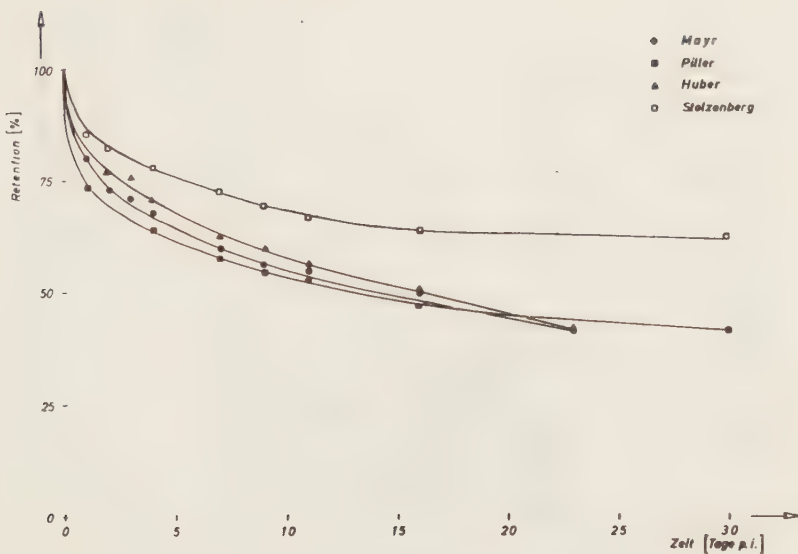


Abbildung 1

Gold-Retentionskurven des Körpers

Nach intramuskulärer Injektion von radioaktiv markiertem Gold wurde zu verschiedenen Zeiten die nach den physiologischen Exkretionen (Stuhl und Urin) noch im Körper vorhandene Goldgesamtmenge mit dem Ganzkörperzähler bestimmt. Die Retentionswerte wurden in Prozente der applizierten Gesamtmenge (= 100%) ausgedrückt.

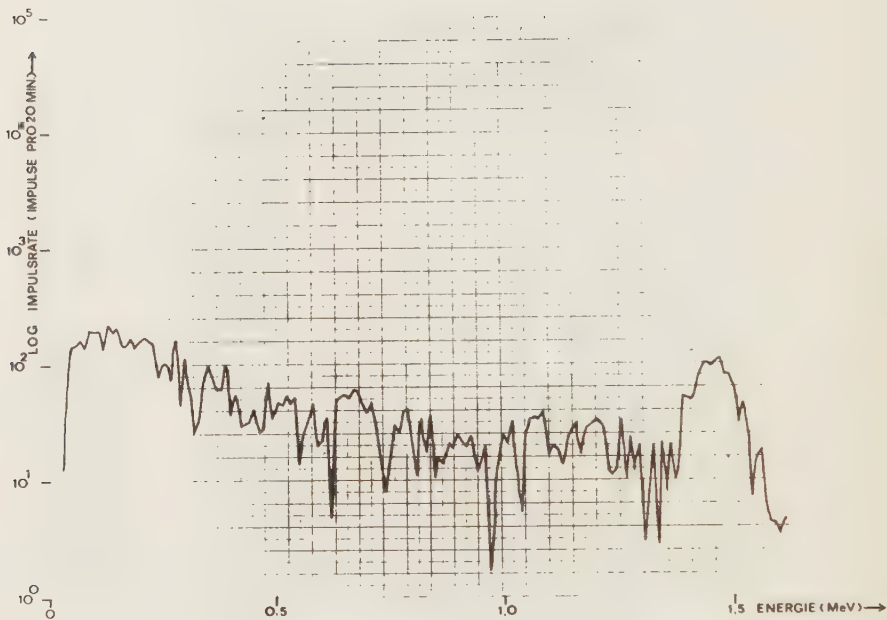


Abbildung 2

Leerwertmessung des GKZ

Dargestellt ist eine Messung des GKZ vor der Injektion des radioaktiv markierten Goldes bei einem Patienten.

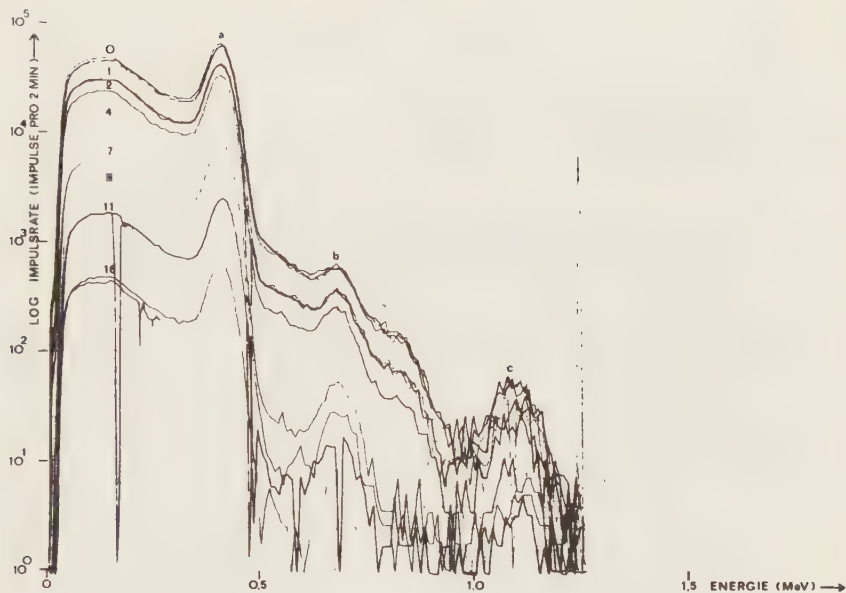
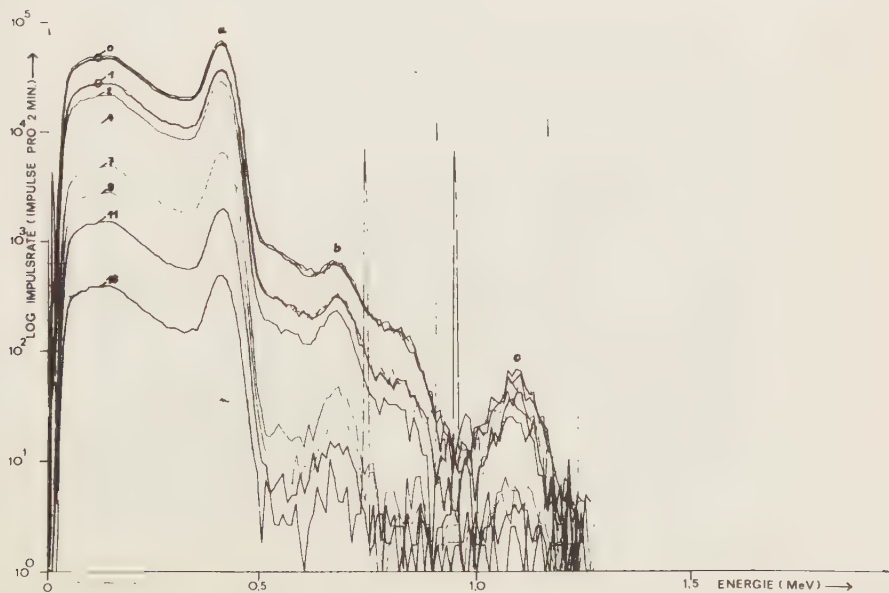


Abbildung 3 a und b

In-vivo- γ -Spektrum von Au^{198}



Zu Abbildung 3 a und b

In-vivo- γ -Spektrum von Au¹⁹⁸

Abgebildet sind die Spektren von zwei Versuchspersonen. Die Messungen unter dem Ganzkörperzähler erfolgten zu verschiedenen Zeiten nach der Applikation von radioaktiv markiertem Gold. Die Zahlen geben die Tage nach der Injektion wieder; 0= Tag der Injektion.

Die Photoabsorptions-Peaks bei a, b und c entsprechen den drei γ -Energien von Au¹⁹⁸.

4.2. Messung der Goldexkretionen

Mit dem Ganzkörperzähler gelang es uns eine Retentionskurve des Körpers für das Gold aufzustellen. Wie unter 4.1. beschrieben, wurde die gemessene Aktivität in Prozente der injizierten Gesamtmenge ausgedrückt. Die Differenz zum 100%-Wert (=applizierte Gesamtmenge) an jedem Tag nach der Injektion sollte der Summe der Exkretionen in Urin und Faeces bis zu diesem Tag entsprechen.

Während die Goldausscheidung im Urin bereits von mehreren Autoren (Freyberg R.H., Lawrence J.S., Mascarenhas R.) untersucht worden ist, liegen über die Goldexkretion in den Faeces nur wenige und nicht übereinstimmende Ergebnisse vor (Freyberg R.H., Mascarenhas R.). Es war daher unser Ziel neben der Goldausscheidung im Urin auch die im Stuhl zu ermitteln und dadurch die Frage nach einer möglichen festen Korrelation zwischen Urin- und Faecesexkretion des Goldes zu klären.

4.2.1. Goldausscheidung im Urin

Die gesamte Goldexkretion im Urin betrug bei unseren Patienten nach zehn Tagen 25% bis 40% der applizierten Gesamtmenge (Tabellen 2.2.a-e). Sehr genau jedoch $\frac{2}{3}$ (63%-68%) der gesamten Goldausscheidung im Harn in dieser Periode von 10 Tagen erfolgte bei den einzelnen Patienten in den ersten 24 Stunden. Am Tag der Injektion schieden alle fünf Patienten im 24-Stunden-Urin den größten Prozentsatz an Gold aus (14%-25%). Bereits am zweiten Tag nach der Injektion des Goldes sank die Goldexkretion im Urin auf 1,5%-2% der injizierten Gesamtmenge ab und stellte sich in den folgenden acht Tagen auf etwa 1% ein (graphische Darstellung dieser Ergebnisse Abbildung 4).

Tabellle22a: Goldausscheidung im Urin

Urin- sammel- zeit 24 Std.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm in 5 ml Urin	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Uringe- samt- menge in ml	cpm in der Gesamtmen- ge	in Prozent der appli- zierten Ge- samtosis
28.5.	7508	0,258	863	3334	1800	1200600	14,28
29.5.	7511	0,258	61	235	2600	122200	1,45
30.5.	7515	0,258	32	123	3100	76260	0,91
31.5.	7517	0,258	86	332	1250	83000	0,99
1.6.	10340	0,159	28	181	2700	97740	1,16
2.6.	10345	0,159	19	123	3050	75030	0,89
3.6.	10350	0,159	24	155	2950	91450	1,09
4.6.	13150	0,094	18	189	3200	120960	1,44
5.6.	13170	0,094	11	116	2750	63800	0,76
6.6.	17340	0,044	8	180	3650	131400	1,56
7.6.	17350	0,044	7	158	3600	113760	1,35

Patient K. W.: Injektion $28.5. \text{ } ^{930}$, 100% = 8408380 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.2.b: Goldausscheidung im Urin

Urin- sammel- zeit 24 Std.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm in 5 ml Urin	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Uringe- samt- menge in ml	cpm in der Gesamtmen- ge	in Prozent der appli- zierten Ge- samtosis
28.5.	7520	0,2588	2787	10768	800	1722880	23,74
29.5.	7524	0,2588	193	745	780	116220	1,60
30.5.	7526	0,2588	170	656	850	111520	1,54
31.5.	7530	0,2588	185	714	700	99960	1,38
1.6.	10350	0,1593	103	646	850	109820	1,51
2.6.	10364	0,1593	121	759	650	98670	1,36
3.6.	10368	0,1593	77	483	1050	101430	1,40
4.6.	13185	0,0948	33	348	1100	76560	1,06
5.6.	13190	0,0948	37	390	1100	85800	1,18
6.6.	17310	0,0442	22	497	700	69580	0,96

Patient M.E.: Injektion 32 am 28.5., 100% = 7256823 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.2.c: Goldausscheidung im Urin

Urin-sammel-zeit 24 Std.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm in 5 ml Urin	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Urin-ge- sam- menge in ml	cpm in der Gesamtmen- ge	in Prozent der appli- zierten Ge- samt-dosis
28.5.	7500	0,2588	1515	5853	1700	1990020	23,54
29.5.	7502	0,2588	185	714	1050	149940	1,77
30.5.	7505	0,2588	225	869	800	139040	1,64
31.5.	7508	0,2588	78	301	1850	111370	1,32
1.6.	10455	0,1593	42	263	1700	89420	1,06
2.6.	10460	0,1593	44	276	1750	96600	1,14
3.6.	10465	0,1593	41	257	2000	102800	1,22
4.6.	13200	0,0948	22	232	1950	90480	1,07
5.6.	13210	0,0948	20	210	1750	73500	0,87
6.6.	17340	0,0442	11	248	1850	91760	1,09
7.6.	17350	0,0442	14	316	1600	101720	1,20

Patient H.R.: Injektion g^{34} am 28.5., 100% = 8454814 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.2.d: Goldausscheidung im Urin

Urin-sammel-zeit 24 Std.	Zeit p.i. in Min. = t	e- ² t	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e- ² t für 1 ml	Uringe- samtmenge in ml	cpm in der Gesamtmen- ge	in Prozent der appli- zierten Ge- samt-dosis
18.6.	4365	0,4601	10270	5509	1000	1836333	25,46
19.6.	4366	0,4601	714	348	1450	168200	2,33
20.6.	7335	0,2679	1087	328	1150	125918	1,74
21.6.	7336	0,2679	1026	306	1275	130086	1,80
22.6.	10335	0,1593	481	168	1800	100565	1,39
23.6.	10336	0,1593	619	254	1275	108050	1,49
24.6.	10337	0,1593	419	126	2000	85792	1,19
25.6.	14625	0,0743	352	202	1250	84118	1,16
26.6.	14626	0,0743	313	149	1400	69717	0,97
27.6.	20325	0,0272	278	375	1125	114625	1,95
28.6.	20326	0,0272	239	232	1250	96507	1,33

Patient P.I.: Injektion ⁸⁵ am 18.6., 100% = 7211937 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.2.e: Goldausscheidung im Urin

Urin- sammel- zeit 24 Std.	Zeit p.i. in Min. = t	e- λ t	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e- λ t für 1 ml	Urin- samtmenge in ml	cpm in der Gesamtmenge	in Prozent der appli- zierten Ge- samt-dosis
18.6.	4365	0,4601	6783	3638	1000	1212780	16,83
19.6.	4366	0,4601	600	278	950	88033	1,22
20.6.	7305	0,2679	598	164	1300	71171	0,99
21.6.	7306	0,2679	724	210	1000	70000	0,97
22.6.	10350	0,1593	473	187	900	56100	0,78
23.6.	10351	0,1593	405	144	1500	72000	0,99
24.6.	10353	0,1593	474	187	800	49867	0,69
25.6.	14640	0,0743	273	113	1000	37667	0,52
26.6.	14642	0,0743	301	150	1100	55000	0,76
27.6.	20340	0,0272	240	235	1100	86167	1,19
28.6.	20344	0,0272	204	103	900	30900	0,43

Patient S.A.: Injektion 9⁰⁰ am 18.6., 100% = 7207293 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

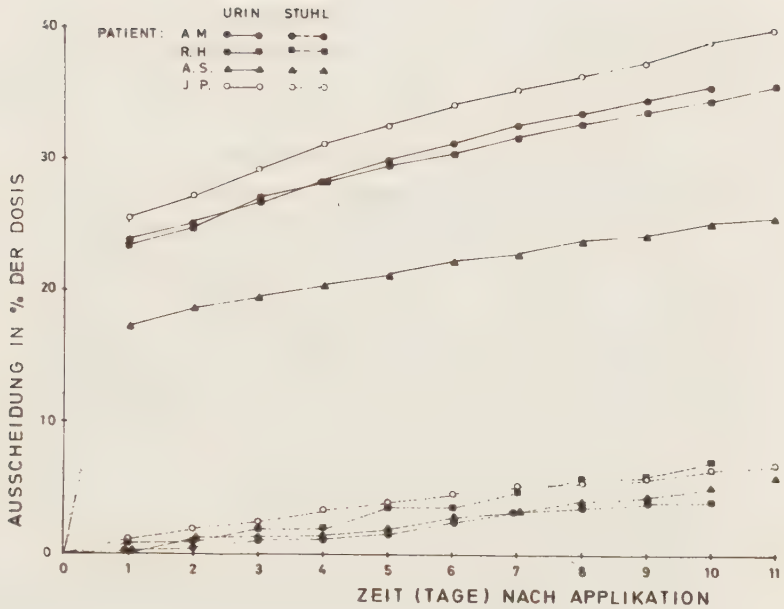


Abbildung 4

Goldausscheidung in Urin und Stuhl

Nach der intramuskulären Injektion von radioaktiv markiertem Gold wurde zehn Tage lang die tägliche Goldausscheidung in Urin und Faeces bestimmt.

Die Meßwerte verstehen sich in Prozente der injizierten Gesamtdosis.

4.2.2. Goldausscheidung in den Faeces

Während die Werte der Goldexkretion im Urin, nach einem Maximum der Ausscheidung in den ersten 24 Stunden nach der Injektion, in den folgenden neun Tagen einen stetigen gleichförmigen Abfall zeigten (siehe Abb.4), schwankten die Werte der Goldausscheidung im Stuhl während der gesamten Meßdauer von zehn Tagen bei allen Patienten zwischen 0,5% und 2% pro Faecesportion. Wir konnten hier also keine gleichförmige Abnahme der Aktivität feststellen. Durch die graphische Darstellung der Meßwerte in einer Integralkurve (= Addition der bis zu jedem Tag p.i. ausgeschiedenen Goldmengen, siehe dazu Abbildung 5) zeigten sich folgende Ergebnisse:

- a) Die Goldexkretion pro Stuhlportion lag bei allen fünf Patienten zwischen 0,5% und 2% der applizierten Gesamtmenge.
- b) Die Gesamtausscheidung in den Faeces nach neun bzw. zehn Tagen betrug zwischen 4% und 10% der injizierten Gesamtmenge.

Da bei der Patientin M.E. die Faecessammlung nach neun Tagen abgebrochen werden mußte, hat ihre Gesamtausscheidung (4%) noch nicht den Durchschnittswert der anderen Patienten (6% bis 7%) erreicht.

Wir sahen ferner, daß am ersten Tag nach der Injektion alle Patienten eine niedrigere Exkretion des Goldes im Stuhl aufwiesen als an den folgenden vier bis sechs Tagen.

Bei den Patienten P.I. und S.A. berechneten wir neben der Gesamtaktivität der ausgeschiedenen Stuhlportionen auch die Aktivität pro Gramm Faeces (siehe Tabellen 2.1. d+e). Hierbei konnten wir feststellen, daß am dritten bis vierten Tag nach der Injektion das Maxi-

mum der Goldexkretion pro ein Gramm Faeces erreicht wurde. Zwischen der Masse der einzelnen Stuhlportionen und der Goldexkretion stellten wir keinen Zusammenhang fest.

Alle angeführten Meßwerte sind in den Tabellen 2.1. a-d angegeben.

4.2.3. Umrechnung der verschiedenen Meßgeometrien auf die 3-ml-Reagenzglas-Geometrie im Bohrloch-Kristall

Die von uns angewandten Meßtechniken (Bestimmung der Aktivität im Bohrloch-Kristall und mit der Up-take-Sonde des Meßplatzes) hatten verschiedene Meßgeometrien zur Grundlage. Auch innerhalb einer Methode (Bohrloch bzw. Sonde) war die Geometrie des zu untersuchenden Materials (Faeces, Urin, Serum, Injektionsdepot, Spritze, Kniegelenk) verschieden. Um aber die Meßwerte miteinander vergleichen zu können, war es nötig, die verschiedenen Geometrien auf eine Standard-Geometrie zu beziehen. Als solche legten wir die von 3 ml Urin im Reagenzglas, gemessen im Bohrloch-Kristall, fest.

Eine radioaktive Eichlösung (= 2 ml Auro-Detoxin, radioaktiv markiert mit Au^{198}) wurde in den verschiedenen Geometrien gemessen:

- a) 2 ml Spritzen im Abstand von 20 cm unter der Up-take-Sonde (zur Bestimmung der Gesamtaktivität, die injiziert werden sollte).
- b) Up-take-Sonde aufgesetzt auf den Injektionsort (Bestimmung des Goldabtransportes vom Injektionsdepot) und aufgesetzt auf das Kniegelenk (Messung des Anstiegs der Aktivität in diesen Gelenken).

- c) Reagenzglas mit 3 ml Urin bzw. Plasma zur Aktivitätsbestimmung im Bohrloch-Kristall.
- d) Faeces-Messungen in einer Ringschale im Bohrloch.

Bildet man aus den jeweils gemessenen counts pro minute (cpm) die Quotienten, so entsprechen diese den gesuchten Umrechnungsfaktorn.

MESSGEOMETRIE	CPM
a) Sonde in 20 cm Abstand	286
b) Sonde aufgesetzt	907
c) Reagenzglas mit 3 ml im Bohrloch-Kristall	110667
d) Ringschale mit Faeces im Bohrloch-Kristall	14413

Aus den voranstehenden Messungen lassen sich folgende Umrechnungsfaktoren ermitteln:

1. $c : a = 110667 \text{ cpm} : 286 \text{ cpm} = \underline{386,948};$
2. $c : b = 110667 \text{ cpm} : 907 \text{ cpm} = \underline{122,014};$
3. $c : d = 110667 \text{ cpm} : 14413 \text{ cpm} = \underline{7,678};$

Tabelle 2.1.a: Goldausscheidung im Stuhl

Entleerung der Faeces- portion	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au ¹⁹⁸ = T (in Tagen)	e ^{-λt}	cpm der Faeces- portion 1 Min. Meßzeit	Korrektur mit e ^{-λt} (cpm)	Korrektur mit Eich- faktor c:d = 7,678 (siehe unter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
29.5.	4750	2,70	0,4283	2400	5590	42920	0,51
30.5.	4760	"	0,4293	7247	16880	129605	1,54
31.5.	7230	"	0,2774	2152	7757	59558	0,71
1.6.	7260	"	0,2774	2970	10706	82201	0,98
2.6.	10470	"	0,1539	2203	14314	109903	1,31
4.6.	10490	"	0,1539	3804	24847	190775	2,27
5.6.	13230	"	0,0948	1177	12415	95322	1,13
7.6.	17400	"	0,0442	1002	22669	174053	2,06

Patient K.W.: Injektion ⁹³⁰ am 28.5., 100% = 8408380 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.1.b: Goldausscheidung im Stuhl

Entleerung der Faeces- portion	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (in Tagen)	e- ²¹ t	cpm der Faeces- portion 1 Min. Meßzeit	Korrektur mit e- ²¹ t (cpm)	Korrektur mit Eich- faktor c:d = 7,678 (siehe unter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
29.5.	7330	2,70	0,2679	605	2258	17337	0,24
30.5.	7350	"	0,2679	803	2997	23011	0,32
31.5.	7360	"	0,2679	1039	3878	29775	0,41
2.6.	10425	"	0,1539	948	6159	47288	0,65
3.6.	10440	"	0,1539	1049	6816	52333	0,72
4.6.	10470	"	0,1539	1146	7693	59067	0,81
5.6.	13275	"	0,0948	471	4968	38144	0,53
6.6.	13305	"	0,0948	224	2362	18135	0,25

Patientin M.E.: Injektion 9^{32} am 28.5., 100% = 7256823 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.1.c: Goldausscheidung im Stuhl

Entleerung der Faeces- portion	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au^{198} = T (in Tagen)	$e^{-\lambda t}$	cpm der Faeces- portion 1 Min. Meßzeit	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$ (cpm)	Korrektur mit Eich- faktor c:d= 7,678 (siehe unter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
29.5.	7305	2,70	0,2679	2156	8025	61616	0,73
31.5.	7290	"	0,2679	4044	15059	115899	1,37
2.6.	10510	"	0,1539	2852	18531	142281	1,68
4.6.	10530	"	0,1539	1984	12891	98977	1,17
5.6.	13245	"	0,0948	1151	12141	93219	1,10
8.6.	17430	"	0,0442	757	17126	131499	1,56

Patient H.R.: Injektion 9^{34} am 28.5., 100% = 8454814 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.1.d: Goldausscheidung im Stuhl

Entleerung der Faeces-portion	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 $\bar{x} \pm T$ (in Tagen)	$e^{-\lambda t}$	cpm der Faeces-portion 1 min. Meßzeit	Korrektur mit Eichfaktor $c_d = 7,678$ (siehe unter 2.3.)	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$ (cpm)	in Prozent der applizierten Gesamtdosis	Gesamtmenge Faeces in g	Aktivität in lg Faeces (cpm)
19.6.	4410	2,70	0,4538	3087	52233	6803	0,72	230	227
20.6.	4415	"	0,4538	4559	77135	10046	1,07	200	385
21.6.	7395	"	0,2679	2278	65287	8503	0,91	140	466
22.6.	7399	"	0,2679	2094	59996	7814	0,83	170	353
23.6.	10395	"	0,1593	633	30520	3975	0,42	110	277
24.6.	10398	"	0,1593	1185	57127	7440	0,79	290	197
25.6.	10402	"	0,1593	701	33775	4399	0,47	230	146
26.6.	14715	"	0,0718	298	31867	4150	0,44	170	187
27.6.	14718	"	0,0718	320	34193	4453	0,47	150	227
28.6.	20400	"	0,0272	105	29710	3869	0,41	150	198
29.6.	20405	"	0,0272	38	10374	1351	0,14	40	259

Patientin P.I.: Injektion g^{45} am 18.6., 100% = 7211937 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 2.1.e: Goldausscheidung im Stuhl

Entleerung der Faeces- Portion	Zeit p. i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T in Tagen	$e^{-\lambda t}$	cpm der Faeces- portion 1 Min. Meßzeit	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$ (cpm)	Korrektur mit Eichfaktor c:d=7,678 (siehe unter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Ge- samtosis	Gesamt- menge Faeces	Aktivität in g Faeces (cpm)
19.6.	4540	2,70	0,4475	538	1202	9230	0,13	120g	77
20.6.	4545	"	0,4475	3460	7732	59365	0,82	90g	660
23.6.	10440	"	0,1539	1165	7570	58121	0,81	60g	967
24.6.	10445	"	0,1539	1410	8851	67960	0,94	110g	618
25.6.	10449	"	0,1539	830	5210	40005	0,56	60g	667
26.6.	14670	"	0,0734	602	8102	62209	0,86	80g	778
27.6.	14675	"	0,0734	246	3311	25421	0,35	40g	636
28.6.	20355	"	0,0272	194	7132	54762	0,76	70g	782
29.6.	20360	"	0,0272	197	7243	55609	0,77	150g	370

Patient S.A.: Injektion 9⁰⁰ am 18.6., 100% = 7207293 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

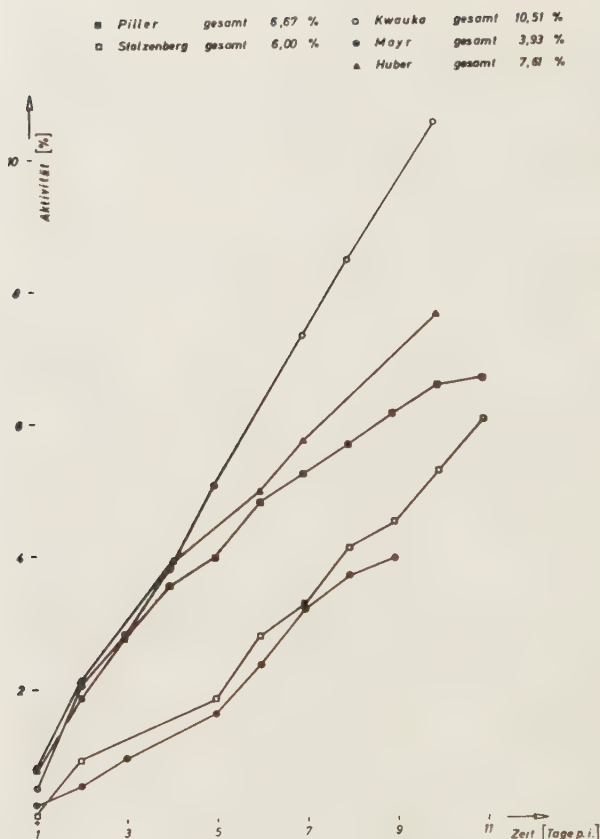


Abbildung 5

Goldausscheidung in den Faeces

Nach der intramuskulären Injektion von radioaktiv markiertem Gold wurde zehn Tage lang die tägliche Goldausscheidung im Stuhl gemessen. Die Werte sind in einer Summationskurve aufgetragen, d.h. für jeden Tag nach der Injektion ist die bis dahin ausgeschiedene Gesamtmenge an Gold angegeben. Die Meßwerte verstehen sich in Prozente der applizierten Gesamtdosis. Neben den Patientennamen sind die Goldgesamtausscheidungen nach 10 bzw. 11 Tagen angegeben.

4.2.4. Messung der Gesamtdosis vor der Injektion
= 100%-Wert

Zur Ermittlung des 100%-Wertes wurden die Spritzen mit dem radioaktiv markiertem Auro-Detoxin zur Bestimmung der Gesamtaktivität unter der Up-take-Sonde gemessen. Die Messung erfolgte in 20 cm Abstand vom Kollimator. Nach der Injektion bestimmten wir durch eine erneute Messung die Restaktivität der leeren Spritzen und subtrahierten diesen Wert vom ersten. Der Kristall-Szintillationszähler drückte die Aktivität in Counts pro Minute (cpm) aus. Die ermittelten Werte mußten anschließend mit dem Bohrloch-Sonden-Faktor korrigiert werden (siehe unter 2.3.)

Tabelle 2.4.: Injizierte Gesamtdosis = 100%-Wert

Patient	Substanz (Auro-Detoxin)	gemessene cpm (minus Leerwert)	Korrektur mit dem Bohrloch-Sonden- Faktor (386,948) = 100%
K.W.	0,2g; ~25 μ Ci	21730	8408380
M.E.	0,2g; ~25 μ Ci	18754	7265823
H.R.	0,2g; ~25 μ Ci	21850	8454814
P.I.	0,2g; ~25 μ Ci	18679	7211937
S.A.	0,2g; ~25 μ Ci	18626	7207293
M.T.	0,2g; ~250 μ Ci	182731	70707395
P.M.	0,2g; ~250 μ Ci	189489	73322583
B.R.	0,2g; ~250 μ Ci	229332	88739558
O.A.	0,2g; ~250 μ Ci	237175	91774392
K.A.	0,2g; ~250 μ Ci	225836	87386788

4.3. Verteilungsbestimmungen von Au¹⁹⁸ im Körper mithilfe der Ganzkörper-Szintigraphie

Nach der Injektion von 0,2 g Auro-Detoxin, das mit Au¹⁹⁸ markiert worden war, wurden die Patienten mit dem Ganzkörperszintigraph gemessen. Eine, zwei, drei und vier Stunden nach der Injektion konnte noch keine Verteilung des radioaktiven Goldes festgestellt werden. Die jeweiligen Röntgenfilme zeigten zu diesen Zeiten p.i. nur eine runde, intensive Schwärzung über der Glutealgegend der Patienten, die den Injektionsorten entsprach. Im Verlauf der ersten vier Stunden p.i. vergrößerte sich dieser Bereich nur unwesentlich, was einem beginnendem Abstrom des Goldes vom Injektionsdepot weg entsprach. Von der fünften Stunde nach der Injektion zeigten die Aufnahmen sehr schnell eine starke Verteilung des radioaktiven Goldes im Körper. Neben den Injektionsstellen, die, wie schon vorher beschrieben, weiterhin als runde, intensiv schwarze Bereiche imponierten, sahen wir eine Anreicherung der Radioaktivität in den Nieren, in der Leber und in der Blase. Ferner war eine reichliche Absorption des Goldes im mittleren Thoraxfeld (Herz und Gefäße) und im Halsbereich (Thyreoidea?) festzustellen. (Siehe dazu die Abbildungen 6 bis 8).

Der Scanner schrieb von den auf dem Rücken liegenden Patienten jeweils zwei Aufnahmen: eine von oben (Obertisch = OT) und eine von unten (Untertisch = UT).

Acht Stunden nach der Injektion nahm die Intensität der Schwärzung über den Injektionsorten und über der Blase ab (dies korreliert mit unseren Ergebnissen unter 4.6.). Über Niere, Leber und dem Mittelfeld nahm die Aktivität dagegen zu (siehe dazu die Abbildungen 9 bis 11).

24 Stunden nach der Injektion zeigte sich ein weiterer Abstrom des radioaktiven Goldes aus den Injektionsdepots. Einer noch fortgeschritteneren Verteilung des Goldes zu diesem Zeitpunkt entspricht die Tatsache, daß bei diesen Aufnahmen nun auch eine Anreicherung der Aktivität in den Extremitäten festgestellt werden konnte. (Siehe dazu die Abbildungen 12 und 13).

Über eine Anreicherung des Goldes in den von der chronischen Polyarthrits betroffenen Gelenken läßt sich mit dieser Methode keine exakte Aussage machen. Wir sahen lediglich bei der Patientin O.A., 24 Stunden nach der Injektion, eine leichte Anreicherung der Aktivität über beiden Kniegelenken, wenn man die Ober- und Unterschenkel als Bezugspunkte annimmt (siehe Abbildung 13).



M.T. 5 Std. p.i.
r UT

Abbildung 6 : Verteilung des radioaktiven Goldes
5 Stunden nach der Injektion im Körper.

1 = Injektionsstellen; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;



Abbildung 7 : Verteilung des radioaktiven Goldes
5 Stunden nach der Injektion.

1 = Injektionsstelle; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;



Abbildung 9 : Verteilung des radioaktiven Golde
8 Stunden nach der Injektion im Körper.

1 = Injektionsstellen; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;

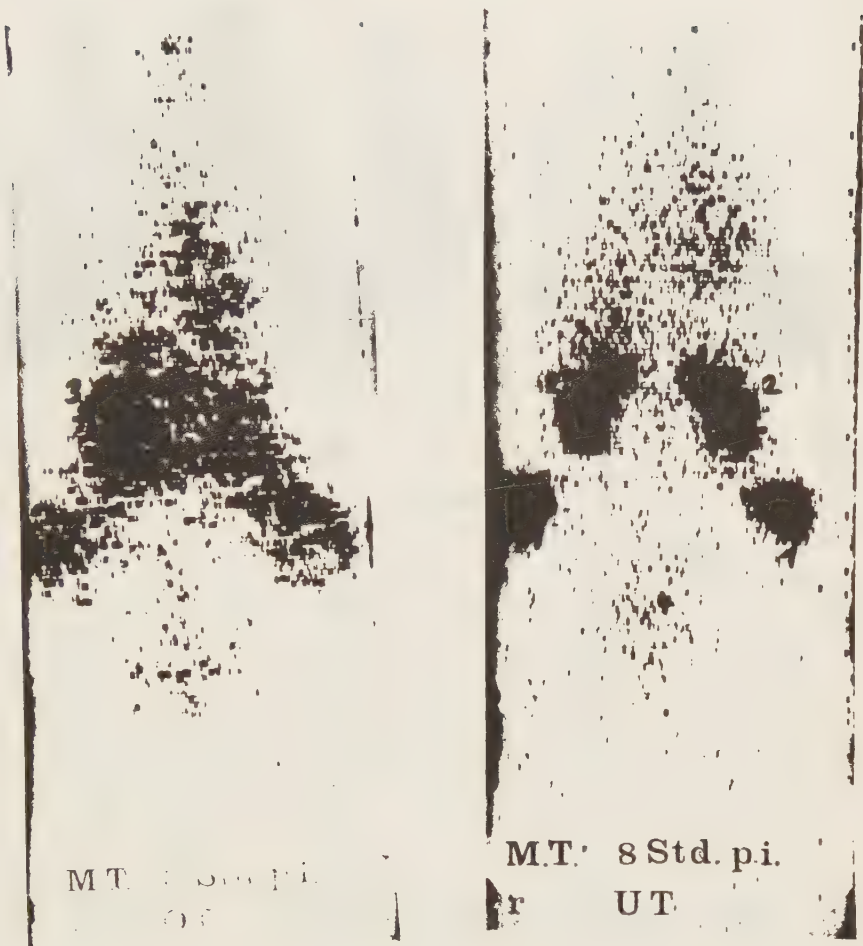


Abbildung 10 : Verteilung des radioaktiven Goldes
8 Stunden nach der Injektion im Körper.

1 = Injektionsstellen; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;

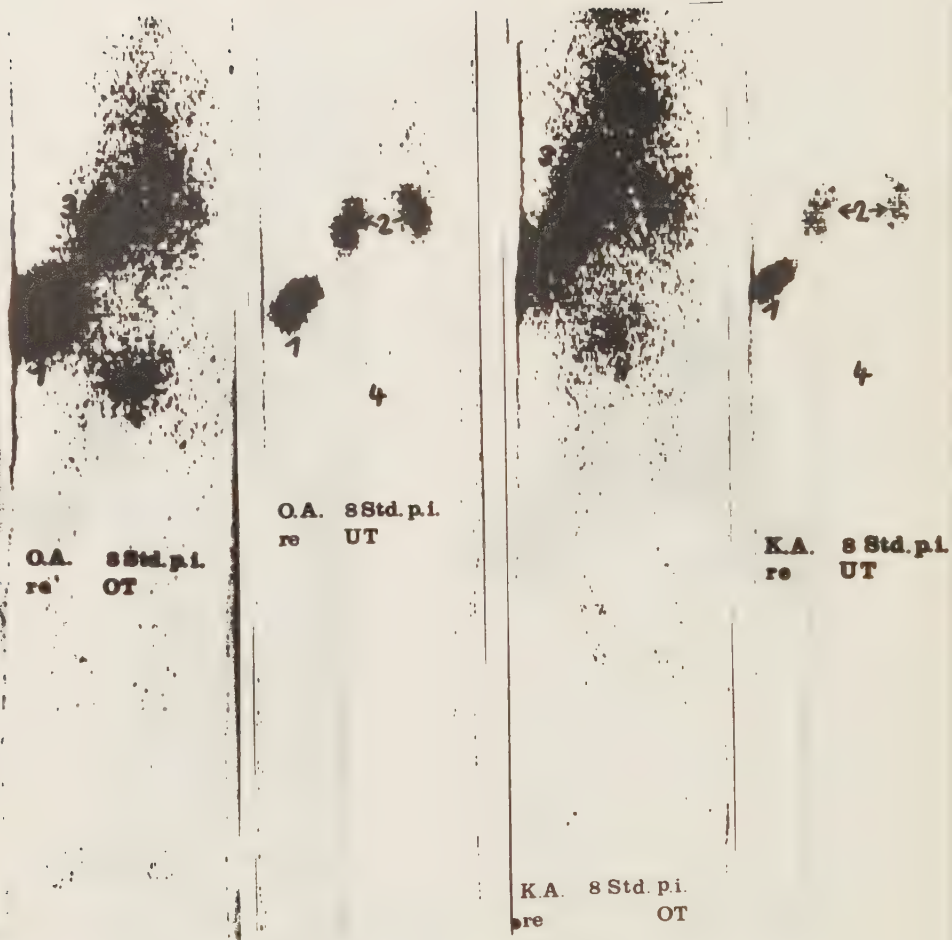


Abbildung 11 : Verteilung des radioaktiven Goldes
8 Stunden nach der Injektion im Körper.

1 = Injektionsstellen; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;

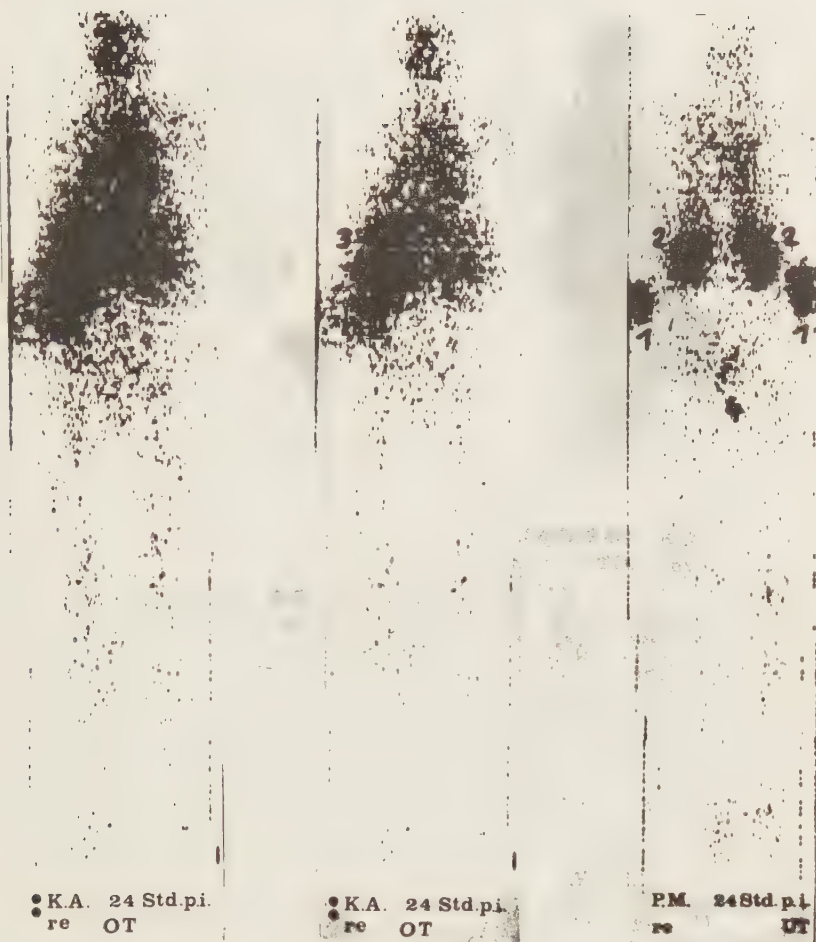


Abbildung 12 : Verteilung des radioaktiven Goldes
24 Stunden nach der Injektion im Körper.

1 = Injektionsstellen; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;



Abbildung 13 : Verteilung des radioaktiven Goldes
26 Stunden nach der Injektion im Körper.

1 = Injektionsstellen; 2 = Nieren; 3 = Leber; 4 = Blase;
OT = Obertisch; UT = Untertisch;

4.4. Abstrom des Goldes vom Injektionsdepot

Um die Frage zu klären, wie schnell das Gold nach einer intramuskulären Injektion vom Injektionsdepot weg absorbiert wird, bestimmten wir mit der Up-take-Sonde eines Kristall-Szintillations-Zählers die Abnahme der Aktivität pro Zeiteinheit. Es war uns daran gelegen, die bereits vorliegenden Werte von Lawrence (10) mit den unseren zu vergleichen. Wir waren sehr bedacht darauf, bei allen Patienten die gleichen Versuchsbedingungen zu schaffen, indem wir das Injektionsdepot gleich tief setzten und kein Blutgefäß verletzten.

Eine Stunde nach der Injektion des mit Au^{198} markierten Auro-Detoxins waren über der Injektionsstelle nur mehr durchschnittlich 70% der applizierten Gesamtmenge zu messen (siehe dazu Abbildung 14 und Tabellen 4 a-d). Nach 90 Minuten waren bereits ca. 50% der Gesamtaktivität absorbiert. In der graphischen Darstellung der Meßergebnisse fällt die Resorptionskurve bis zur fünften Stunde p.i. steil ab - bis zu diesem Zeitpunkt sind nun bereits 80% resobiert - und geht dann in einen wesentlich flacheren Abfall über. Zehn Stunden nach der Injektion sind noch durchschnittlich 10% der injizierten Gesamtdosis zu messen, nach 24 Stunden nur mehr 6%.

In der Geschwindigkeit der Resorption des Goldes vom Injektionsdepot bestand kein Unterschied zwischen den Patienten, die die Dosis in den rechten Glutealmuskel injiziert bekamen und denen, die die Dosis je zur Hälfte in den rechten und linken Muskel derhielten.

Tabelle 4a: Abstrom des Goldes vom Injektionspool

Zeit der mes- sung 22.5.	Zeit p.i. (Min.) = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über Injek- tionsort links	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit Bohrloch- Sonden- Faktor (siehe un- ter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis	cpm über Injek- tionsort rechts	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit Bohrloch- Sonden- Faktor (siehe un- ter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
8 ³⁰	15	1	281463	281463	34342426	97,14	269089	269089	32832625	92,87
9 ⁰⁰	45	0,9931	211968	213440	26042668	73,66	213289	214770	26204947	74,12
9 ³⁰	75	0,9862	173385	175811	21451403	60,68	178033	180524	22026455	62,30
10 ⁰⁰	105	0,9794	145070	148121	18072836	51,12	147636	150741	18392512	52,02
10 ³⁰	135	"	133035	135833	16573528	46,88	124846	127471	15553247	43,99
11 ⁰⁰	165	0,9726	114018	117230	14303701	40,46	107075	110091	13432643	38,00
11 ³⁰	195	0,9659	99774	103296	12603558	35,65	91541	94772	11563511	32,71
12 ⁰⁰	225	0,9539	89519	93845	11450404	32,39	81199	85123	10386198	29,38
13 ⁰⁰	285	0,9528	67003	70322	8580269	24,27	57343	60183	7343169	20,77
15 ⁰⁰	405	0,9330	47624	51043	6227961	17,61	36739	39377	4804545	13,59
16 ⁰⁰	465	0,9202	40647	44171	5389480	15,24	30576	33227	4054159	11,47
17 ³⁰	555	0,9075	32568	35887	4378716	12,39	25640	28253	3447262	9,75

Patient N.T.: Injektion 8^{20} am 22.5., 100% = 70707395 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Zeit der Mes- sung 22.5.	Zeit p.i. (min.) = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über Injek- tionsort links	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit Bohrloch- Sonden- Faktor (siehe un- ter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis	cpm über Injek- tionsort rechts	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit Bohrloch- Sonden- Faktor (siehe un- ter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
7 ⁵⁰	5	1	297471	297471	36295626	99,00	251398	251398	30674076	83,67
8 ²⁰	35	0,9931	230535	233143	28446710	77,59	189860	191179	23326515	63,63
8 ⁵⁰	65	0,9862	178694	181195	22108327	60,30	158960	161184	19666705	53,64
9 ²⁰	95	"	134289	136168	16614402	45,32	126591	128362	15661961	42,72
9 ⁵⁰	125	0,9794	115832	118268	14430352	39,36	116118	118560	14465960	39,46
10 ²⁰	155	"	94657	97323	11874769	32,40	92374	94976	11588402	31,61
10 ⁵⁰	185	0,9659	89654	92819	11325217	30,89	81681	84564	10317992	28,14
11 ²⁰	215	0,9593	74604	77769	9488907	25,88	71470	74502	9090287	24,80
11 ⁵⁰	245	"	53792	56074	6854014	18,70	64143	66864	8158344	22,25
13 ¹⁵	330	0,9461	50114	52969	6462960	17,63	48580	51347	6265053	17,09
14 ¹⁵	390	0,9330	38572	41341	5044181	13,76	35473	38020	4638972	12,65
15 ¹⁵	450	0,9202	30339	32339	4022802	10,97	32276	35074	4279519	11,67
7 ³⁰	1425	0,7738	15829	20456	2495918	6,81	14571	18830	2297524	6,27

Patient P.M.: Injektion 7⁴⁵ am 22.5., 100% = 73322583 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 4 c : Abstrom des Goldes vom Injektionspool

Zeit der Messung 21.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über Injektionsort	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit dem Bohrloch- Sonden- Faktor (siehe unter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
9 ⁴⁵	5	1,0000	659036	659036	80411619	90,62
10 ¹⁵	30	0,9931	523152	526786	64275267	72,43
10 ³⁰	45	"	528895	532569	64980874	73,23
10 ⁴⁵	60	0,9862	461608	468067	57110727	64,36
11 ⁰⁰	75	"	410740	416487	50817245	57,27
11 ¹⁵	90	"	382586	387939	47333989	53,34
11 ³⁰	105	0,9794	351209	358596	43753732	49,31
12 ⁰⁰	135	"	331457	338428	41292954	46,53
13 ⁰⁰	195	0,9659	240609	249103	30394053	34,25
14 ⁰⁰	255	0,9528	184372	193505	23610319	26,61
16 ⁰⁰	375	0,9330	60494	64838	7911144	8,92
18 ⁰⁰	495	0,9138	78766	86196	10517119	11,85
11 ⁰⁰ (22.5.)	1525	0,7579	34765	45870	5596782	6,31

Patient B.R.: Injektion g^{37} am 21.5., 100% = 88739558 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 4 d : Abstrom des Goldes vom Injektionspool

Zeit der Messung 21.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über Injektionsort	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit dem Bohrloch-Sonden-Faktor (siehe unter 2.3.)	in Prozent der applizierten Gesamtdosis
9 ¹⁵	1	1,0000	732239	732239	89334409	97,35
9 ⁴⁵	30	0,9931	700543	705410	86069896	93,78
10 ¹⁵	60	0,9862	583237	591398	72158836	78,63
10 ⁴⁵	90	0,9862	533014	540472	65945151	71,86
11 ⁰⁰	105	0,9794	501175	511716	62436516	68,03
11 ¹⁵	120	0,9794	423954	432871	52816322	57,55
12 ³⁰	195	0,9659	354723	367246	44809153	48,83
13 ⁰⁰	225	0,9593	258115	269065	32829697	35,77
14 ⁰⁰	285	0,9528	215518	226194	27598834	30,07
16 ⁰⁰	405	0,9330	133026	142578	17396512	18,96
18 ⁰⁰	525	0,9075	101515	111862	13648730	14,87
8 ⁴⁰ (22.5.)	1405	0,7792	35572	45651	5570061	6,07

Patient O.A.: Injektion 9¹⁵ am 21.5., 100% = 91774392 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 4e: Abstrom des Goldes vom Injektionspool

Zeit der Messung 21.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über Injektions- ort	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	Korrektur mit dem Bohrloch- Sonden- Faktor (siehe un- ter 2.3.)	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
9 ⁰⁰	30	0,9931	659798	664382	81063905	92,76
9 ³⁰	60	0,9862	532578	540030	65891220	75,40
10 ⁰⁰	90	0,9862	377999	383288	46766502	53,52
11 ⁰⁰	150	0,9726	292775	301023	36729020	42,03
11 ³⁰	180	0,9659	194936	201817	24624499	28,18
12 ³⁰	240	0,9539	143118	149190	18203269	20,83
13 ⁰⁰	270	0,9528	135756	142481	17384677	19,89
13 ³⁰	300	0,9461	112981	119417	14570546	16,67
14 ⁰⁰	330	0,9461	113744	120224	14669011	16,79
16 ⁰⁰	450	0,9202	72811	78578	9587616	10,97
18 ⁰⁰	570	0,9013	52581	57581	7025688	8,04
8 ⁰⁰ (22.5.)	1410	0,7792	26192	33613	4101257	4,69

Patient K.A.: Injektion 8^{30} am 21.5., 100% = 87386788 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

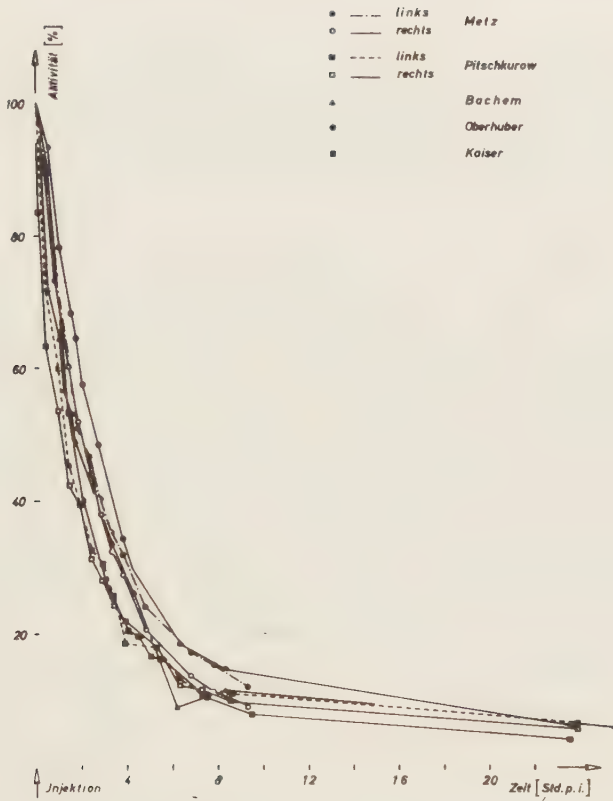


Abbildung 14

Abstrom des Goldes vom Injektionsort

Nach intramuskulärer Injektion von radioaktiv markiertem Gold in die Glutealmuskulatur wurde die Abnahme der Aktivität über dem Injektionsort 24 Stunden lang verfolgt. Die Werte wurden in Prozente der applizierten Gesamtdosis ausgedrückt.

4.5. Plasmaspiegelbestimmungen am Injektionstag

Wir bestimmten bei den fünf, unter 4.3. genannten, Patienten auch den Anstieg der Aktivität im Plasma nach der Injektion des radioaktiven Goldes. Gemessen im Bohrloch-Kristall des Szintillationszählers wurden jeweils 3 ml Proben. Die ermittelten Werte wurden dann auf 100 ml Plasma umgerechnet.

Eine halbe Stunde nach der Injektion waren durchschnittlich 0,5% der applizierten Gesamtmenge in 100 ml zu messen. In der graphischen Darstellung der Werte zeigt die Kurve einen kontinuierlichen Anstieg und erreicht in der 5. bis 6. Stunde nach der Injektion einen Gipfel. Zu diesem Zeitpunkt sind ca. 1,5% der injizierten Gesamtdosis in 100 ml Plasma feststellbar. Dies entspricht bei einem mittleren Blutvolumen von 5,5 Liter einem Prozentsatz von etwa 8% im Gesamtplasmavolumen zur 5.-6. Stunde p.i.

Ab der sechsten Stunde nach der Injektion fällt der Goldspiegel im Plasma langsam ab und erreicht nach 24 Stunden etwa 1,2% der injizierten Gesamtmenge in 100 ml.

Alle angeführten Werte sind in Abbildung 15 und in den Tabellen 5 a-e angeführt.

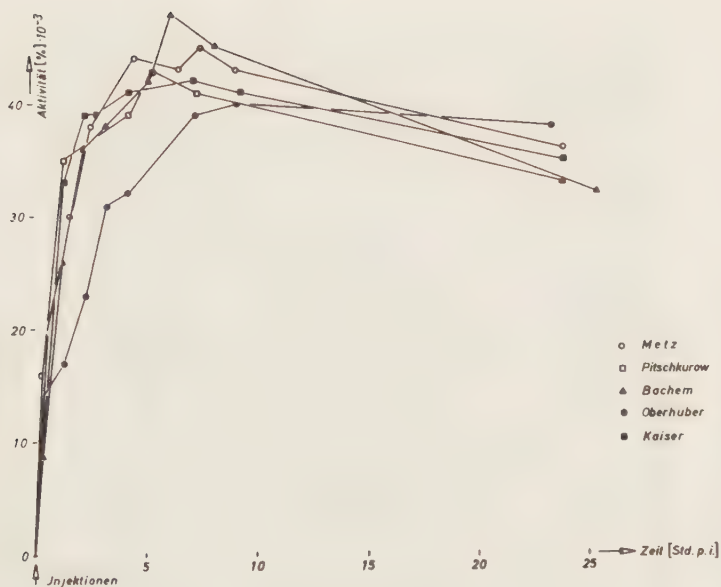


Abbildung 15

Plasma-Goldspiegel am Tag der Injektion

Nach intramuskulärer Injektion von radioaktiv markiertem Gold wurde der Verlauf der Aktivität am Injektionstag in 3 ml Serum verfolgt. Die Werte verstehen sich als Prozente der applizierten Gesamtmenge.

Tabelle 5a: Goldplasma Spiegel am Injektionstag

Zeit der Blutentnahme	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (Tage)	e- ²¹²	cpm in 3 ml Plasma	Korrektur mit e- ²¹²	in Prozent der applizierten Gesamtdosis	Goldspiegel von 100 ml Plasma, in Prozent der Gesamtdosis
22.5. 9 ⁰⁰	531	2,70	0,9075	13102	14437	0,020	0,66
10 ⁰⁰	532	"	"	19190	21146	0,030	1,00
11 ⁰⁰	533	"	"	24676	27191	0,038	1,26
12 ⁰⁰	534	"	"	26032	28685	0,041	1,36
13 ⁰⁰	535	"	"	28250	31129	0,044	1,46
15 ⁰⁰	575	"	0,9013	27116	30085	0,043	1,43
16 ⁰⁰	572	"	"	28942	32111	0,045	1,50
17 ³⁰	573	"	"	27666	30695	0,043	1,46
23.5. 8 ²⁰	1465	"	0,7684	19681	25612	0,036	1,20

Patient M.T.: Injektion 820 am 22.5., 100% = 70707395 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

T a b e l l e 5 b : Goldplasmaspiegel am Injektionstag

Zeit der Blutent- nahme	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (Tage)	e- λ t	cpm in 3 ml Plasma	Korrektur mit e- λ t	in Prozent der appli- zierten Gesamtdosis	Goldspiegel von 100 ml Plasma, in Prozent der Gesamtdosis
22.5. 8 ¹⁵	573	2,70	0,9013	10811	11983	0,016	0,53
10 ¹⁵	574	"	"	23118	25649	0,035	1,16
13 ¹⁵	575	"	"	26016	28864	0,039	1,30
14 ¹⁵	576	"	"	28311	31411	0,043	1,43
16 ¹⁵	611	"	0,8950	26980	30145	0,041	1,36
23.5. 7 ⁴⁵	1470	"	0,7684	18638	24255	0,033	1,10

Patient P.M.: Injektion 7⁴⁵ am 22.5., 100% = 73322583 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

T a b e l l e 5 c : Goldplasma Spiegel am Injektionstag

Zeit der Blutentnahme	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (Tage)	e- ¹¹³	cpm in 3 ml Plasma	Korrektur mit e- ¹¹³	in Prozent der applizierten Gesamtdosis	Goldspiegel von 100 ml Plasma, in Prozent der Gesamtdosis
21.5. 10 ⁰⁵	485	2,70	0,9202	7226	7852	0,009	0,30
11 ⁰⁵	486	"	0,9202	20874	22684	0,026	0,86
12 ⁰⁵	487	"	0,9138	29445	32222	0,036	1,20
13 ⁰⁵	488	"	0,9138	30527	33406	0,038	1,26
14 ⁰⁵	489	"	0,9138	35053	38359	0,043	1,43
15 ⁰⁵	537	"	0,9075	34000	37465	0,042	1,40
16 ⁰⁵	490	"	0,9138	38834	42497	0,048	1,60
18 ⁰⁵	538	"	0,9075	36245	39939	0,045	1,50
22.5. 11 ¹⁰	1567	"	0,4050	21954	29170	0,032	1,06

Patient B.R.: Injektion ⁹³⁷ am 21.5., 100% = 88739558 cpm (Siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 5d: Goldplasmaspiegel am Injektionstag

Zeit der Blutentnahme	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au ¹⁹⁸ = T (Tage)	e ^{-λt}	cpm in 3 ml Plasma	Korrektur mit e ^{-λt}	in Prozent der applizierten Gesamtdosis	Goldspiegel von 100 ml Plasma, in Prozent der Gesamtdosis
21.5. 40	516	2,70	0,9138	11711	12815	0,014	0,46
1040	517	"	"	14161	15496	0,017	0,56
1140	518	"	"	19692	21549	0,023	0,76
1240	519	"	"	25862	28301	0,031	1,03
1340	520	"	"	27219	29786	0,032	1,06
1640	521	"	"	33023	36138	0,039	1,30
1840	570	"	0,9013	34291	37525	0,040	1,33
22.5. 45	1545	"	0,7579	26298	34698	0,038	1,26

Patient O.A.: Injektion ⁹¹⁵ am 21.5., 100% = 91774392 cpm (Siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 5 : Goldplasmaspiegel am Injektionstag

Zeit der Blutentnahme	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (Tage)	$e^{-\lambda t}$	cpm in 3 ml Plasma	Korrektur mit $e^{-\lambda t}$	in Prozent der applizierten Gesamtdosis	Goldspiegel von 100 ml Plasma, in Prozent der Gesamtdosis
21.5. 9 ⁰⁵	580	2,70	0,9013	11417	12667	0,014	0,46
10 ⁰⁵	581	"	"	26140	29002	0,033	1,10
11 ⁰⁵	582	"	"	30920	34306	0,039	1,30
11 ³⁵	583	"	"	31308	34736	0,039	1,30
13 ⁰⁵	584	"	"	32704	36285	0,041	1,36
16 ⁰⁵	585	"	"	33185	36819	0,042	1,40
18 ⁰⁵	620	"	0,8950	32406	36207	0,041	1,36
22.5. 8 ¹⁵	1615	"	0,4150	23436	31356	0,035	1,16

Patient K.A.: Injektion ^{30}Au am 21.5., 100% = 87386788 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

4.6. Goldbestimmung im 24-Stunden-Urin am Tag der Injektion

Da sowohl Gerber et al. (6), Lawrence (10) und Rothermich et al. (19), als auch wir (bei unserer ersten Patientengruppe, Untersuchung unter dem GKZ) feststellten, daß am Tag der Injektion die Goldexkretion im Urin mit 15% bis 25% der applizierten Gesamtmenge am weitaus größten ist, wollten wir die Goldausscheidung an diesem Tag noch genauer differenzieren. Wir bestimmten daher die Aktivität im 24-Stunden-Urin in drei Portionen von je acht Stunden Sammelzeit. Dabei stellten wir fest, daß in den ersten acht Stunden nach der Injektion die Goldexkretion im Urin 8% bis 14% der injizierten Gesamtmenge beträgt. In den zweiten acht Stunden p.i. **konnten** wir durchschnittlich eine Ausscheidung von 2% der Gesamtaktivität messen und in den dritten acht Stunden p.i. etwa 1%.

Alle diese Werte sind in Abbildung 16 und in den Tabellen 6 a-e nachzusehen.

Die Addition der Werte der drei 8-Stunden-Portionen ergibt für die ersten 24 Stunden nach der Injektion eine Goldausscheidung im Urin zwischen 11% und 17%. Sie liegt also niedriger als die Ausscheidung in den ersten 24 Stunden bei den oben angeführten Patienten.

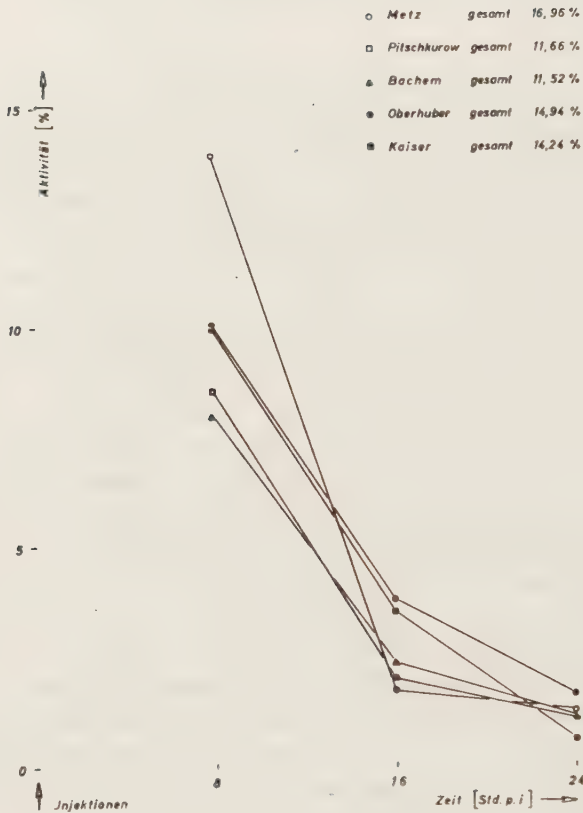


Abbildung 16

Goldausscheidung im 24-Stunden-Urin am Tag der Injektion

Der 24-Stunden-Urin wurde in drei Portionen zu je acht Stunden gesammelt. Acht, 16 und 24 Stunden nach der Injektion wurde die Uringesamtmenge gemessen und die darin enthaltene Aktivität bestimmt. Diese wurde in Prozente der injizierten Gesamtdosis ausgedrückt. Neben den Patientennamen sind die Goldgesamtausscheidungen am Injektionstag angegeben.

T a b e l l e 6 a : Goldausscheidung im 24-Stunden-Urin
des Injektionstages

Urin- sammel- zeit	Urin- gesamt- menge in ml	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (in Tagen)	e- λ t	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e- λ t	cpm in der Gesamt- menge Urin	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
22.5. 9 ⁰⁰ -17 ⁰⁰	571	3175	2,70	0,5664	29365	51844	9850360	13,93
22.5. 17 ⁰⁰ -01 ⁰⁰	173	3175	2,70	0,5664	12248	21624	1232568	1,74
23.5. 01 ⁰⁰ -9 ⁰⁰	178	3175	2,70	0,5664	8737	15425	910075	1,29

Patient M.T.: Injektion 8²⁰ am 22.5., 100% = 70707395 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 6 b : Goldausscheidung im 24-Stunden-Urin
des Injektionstages

Urin-sammel-zeit	Urin-gesamt-menge in ml	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (in Tagen)	e- λ t	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e- λ t	cpm in der Gesamt-menge Urin	in Prozent der applizierten Gesamtdosis
22.5. 8 ⁰⁰ -16 ⁰⁰	208	3215	2,70	0,5664	51448	90833	6267477	8,55
22.5. 16 ⁰⁰ -24 ⁰⁰	108	3215	2,70	0,5664	23287	41114	1480104	2,02
23.5. 24 ⁰⁰ -8 ⁰⁰	308	3215	2,70	0,5664	4471	7893	805086	1,10

Patient P.M.: Injektion 7⁴⁵ am 22.5., 100% = 73322583 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 6: Goldausscheidung im 24-Stunden-Urin
des Infektionstages

Urin-sammel-zeit	Urin-gesamt-menge in ml	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (in Tagen)	e ^{-λt}	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e ^{-λt}	cpm in der Gesamt-menge Urin	in Prozent der appli-zierten Gesamt-dosis
21.5, 9 ⁰⁰ -17 ⁰⁰	143	4553	2,70	0,4413	66573	150805	7090232	7,99
21.5, 17 ⁰⁰ -1 ⁰⁰	168	4553	2,70	0,4413	16709	37863	2120328	2,39
22.5, 01 ⁰⁰ -9 ⁰⁰	243	4553	2,70	0,4413	5492	12397	1004157	1,13

Patient B.R.: Injektion 9^{37} am 21.5., 100% = 88739558 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 6 d : Goldausscheidung im 24-Stunden-Urin
des Injektionstages

Urin- sammel- zeit	Urin- gesamt- menge in ml	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (in Tagen)	e ^{-2t}	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e ^{-2t}	cpm in der Gesamt- menge Urin	in Prozent der appli- zierten Gesamt- dosis
21.5. 9 ⁰⁰ -17 ⁰⁰	273	4575	2,70	0,4413	42125	95475	8686587	9,46
21.5. 17 ⁰⁰ -1 ⁰⁰	148	4575	2,70	0,4413	31760	71969	3526481	3,84
22.5. 01 ⁰⁰ -9 ⁰⁰	573	4575	2,70	0,4413	3562	7840	1497440	1,63

Patient O.A.: Injektion 9¹⁵ am 21.5., 100% = 91774392 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Tabelle 6: Goldausscheidung im 24-Stunden-Urin
des Infektionstages

Urin-sammel-zeit	Urin-gesamt-menge in ml	Zeit p.i. in Min. = t	HWZ Au 198 = T (in Tagen)	e-At	cpm in 3 ml Urin	Korrektur mit e-At	cpm in der Gesamt-menge Urin	in Prozent der applizierten Gesamtdosis
21.5. 9 ⁰⁰ -17 ⁰⁰	213	4615	2,70	0,4413	54510	123521	8769991	10,03
21.5. 17 ⁰⁰ -1 ⁰⁰	283	4615	2,70	0,4413	14713	33343	3134336	3,58
22.5. 01 ⁰⁰ -9 ⁰⁰	188	4615	2,70	0,4413	3834	8687	538594	0,62

Patient K.A.: Injektion ³⁰ am 21.5., 100% = 87386788 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

4.7. Messung des Aktivitätsverhaltens über den Kniegelenken

Bei allen Patienten war die gemessene Aktivität 24 Stunden nach der Injektion über den Kniegelenken um 20% bis 30% größer als über den jeweiligen Bezugspunkten der Unterschenkel-Mitten (siehe die Tabellen 7 a-e). Die Aktivität stieg bis zur fünften Stunde p.i. auf durchschnittlich 0,25% der applizierten Gesamtdosis an. In der achten Stunde p.i. erreichten die Kurven einen Scheitelpunkt bei 0,30% und zeigten dann nur mehr einen geringen Anstieg bzw. Abfall (siehe hierzu die Abbildungen 17 u. 18). Die Patientin P.M., bei der zur Zeit der Untersuchungen ein akuter Schub der chronischen Polyarthritits klinisch objektiviert werden konnte, zeigte in der Kurve dieses Gelenkes einen Anstieg der Aktivität auf 0,39% nach 25 Stunden p.i. Im rechten Kniegelenk derselben Patientin konnten wir zur selben Zeit nur 0,29% messen. Dies ist eine Differenz von 25% zwischen beiden Kniegelenken. Bei den übrigen Patienten war die Differenz der Aktivität in den Kniegelenken zur selben Zeit nie größer als 6%.

Bei der Patientin O.A. stellten wir im Gegensatz zu den übrigen Untersuchungspersonen ab der achten Stunde p.i. einen weiteren starken Anstieg der Aktivität in beiden Kniegelenken fest. Sie erreichte mit 0,49% der applizierten Gesamtmenge 24 Stunden nach der Injektion die höchsten Werte.

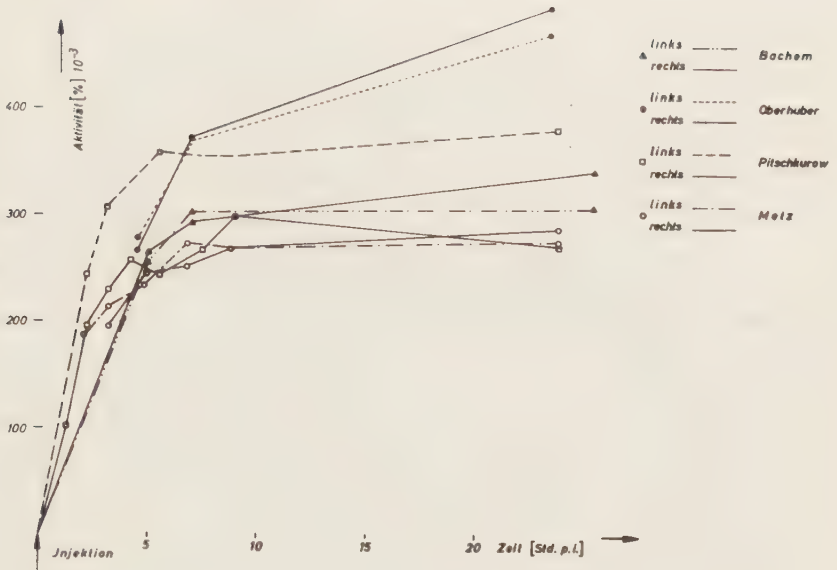


Abbildung 17

Aktivitätsverhalten über den Kniegelenken

Nach intramuskulärer Injektion von radioaktiv markiertem Gold wurde die Aktivität über beiden Gelenken zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion gemessen. Die erhaltenen Meßwerte wurden in Prozente der injizierten Gesamtdosis ausgedrückt.

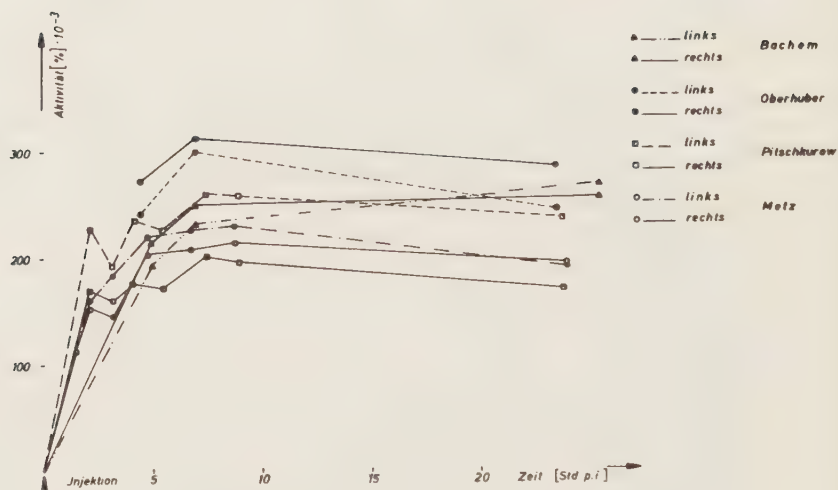


Abbildung 18

Aktivitätsmessungen über den Unterschenkel-Mitten

Die Unterschenkel-Mitten galten als Bezugspunkte der Beurteilung der Aktivität über den Kniegelenken. Die Messungen erfolgten zu denselben Zeiten nach der Injektion wie die der Kniegelenke. Die gemessene Aktivität wurde wiederum in Prozente der applizierten Gesamtdosis ausgedrückt.

Tabelle 7a: Messung der Aktivität über den Kniegelenken

Zeit der Messung 22.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über rechtem Knie	in %	cpm über rechter Tibia	in %	cpm über linkem Knie	in %	cpm über linker Tibia	in %
8 ³²	12	1,000	118	0,020	121	0,021	132	0,023	88	0,015
9 ³⁵	75	0,9862	822	0,142	655	0,113	822	0,142	818	0,141
10 ³⁵	135	0,9794	1080	0,186	889	0,153	1052	0,182	930	0,160
11 ³⁵	195	0,9659	1239	0,214	838	0,145	1014	0,175	1059	0,183
13 ⁰⁰	285	0,9528	1352	0,233	1201	0,207	1422	0,245	1273	0,220
15 ⁰⁰	405	0,9330	1592	0,275	1319	0,228	1453	0,251	1368	0,236
17 ³⁰	550	0,9075	1558	0,269	1345	0,232	1561	0,269	1463	0,252
8 ³⁰ (23.5.)	1450	0,7738	1669	0,288	1132	0,195	1603	0,277	1103	0,190

Patient M.T.: Injektion am 22.5., 8²⁰; 100% = 70707395 cpm (siehe Tabelle 2.4.)
 Die angegebenen cpm-Werte sind bereits mit $e^{-\lambda t}$ korrigiert. Sie wurden noch mit dem Bohroch-Sonden-Faktor (= 122,014; siehe Tabelle 2.3.) korrigiert. Die Prozentangaben verstehen sich als Prozent der injizierten Gesamtdosis.

Tabelle 7b: Messung der Aktivität über den Kniegelenken

Zeit der Messung 22.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über rechtem Knie	in %	cpm über rechter Tibia	in %	cpm über linkem Knie	in %	cpm über linker Tibia	in %
7 ⁵⁵	10	1,000	104	0,017	80	0,013	69	0,011	86	0,014
8 ⁵⁵	70	0,9862	738	0,123	625	0,104	926	0,154	673	0,122
9 ⁵⁵	130	0,9794	1175	0,196	1017	0,169	1467	0,244	1365	0,227
10 ⁵⁵	190	0,9659	1391	0,231	964	0,160	1861	0,309	1162	0,193
11 ⁵⁵	250	0,9593	1555	0,259	1064	0,177	1789	0,297	1413	0,235
13 ¹⁵	370	0,9330	1520	0,253	1035	0,172	2161	0,360	1369	0,228
15 ¹⁵	490	0,9138	1610	0,268	1217	0,202	2143	0,357	1548	0,258
16 ¹⁵	580	0,9013	1832	0,305	1190	0,198	2145	0,357	1555	0,259
7 ³⁰ (23.5.)	1425	0,7738	1643	0,273	1035	0,172	2291	0,381	1416	0,236

Patientin P.M.: Injektion 7⁴⁵ am 22.5.; 100% = 73322583 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Die angegebenen cpm-Werte sind bereits mit $e^{-\lambda t}$ korrigiert. Sie wurden noch mit dem Bohrloch-Sonden-Faktor (siehe Tabelle 2.3.) korrigiert. Die Prozentwerte ver-
stehen sich als Prozent der injizierten Gesamtdosis.

T a b e l l e 7c: Messung der Aktivität über den Kniegelenken

Zeit der Messung 21.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über rechtem Knie	in %	cpm über rechter Tibia	in %	cpm über linkem Knie	in %	cpm über linker Tibia	in %
14 ²⁰	283	0,9528	1924	0,265	1563	0,215	1855	0,255	1421	0,195
16 ³⁰	413	0,9266	2129	0,293	1797	0,247	2217	0,305	1680	0,231
22.5. 11 ¹⁰	1533	0,7631	2491	0,343	1838	0,253	2309	0,317	1947	0,268

Patient B.R.: Injektion 9^{37} am 21.5.; 100% = 88739558 cpm (siehe Tabelle 2.4.)

Die angegebenen cpm-Werte sind bereits mit $e^{-\lambda t}$ korrigiert. Sie wurden noch mit dem Bohrloch-Sonden-Faktor (= 122,014; siehe Tabelle 2.3.) korrigiert. Die Prozentangaben verstehen sich als Prozent der injizierten Gesamtdosis.

Tabelle 7d: Messung der Aktivität über den Kniegelenken

Zeit der Messung 21.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über rechtem Knie	in %	cpm über rechter Tibia	in %	cpm über linkem Knie	in %	cpm über linker Tibia	in %
13 ⁴⁰	265	0,9528	2002	0,266	2069	0,275	2090	0,278	1821	0,242
16 ²⁰	425	0,9266	2802	0,373	2358	0,313	2789	0,371	2257	0,300
22.5. 8 ⁴⁵	1410	0,7792	3719	0,494	2154	0,286	3538	0,470	1840	0,245

Patient O.A.: Injektion 9^{15} am 21.5.; 100% = 91774392 cpm (siehe Tabelle 2.4.).

Die angegebenen Werte sind bereits mit $e^{-\lambda t}$ korrigiert. Sie wurden noch mit dem Bohrloch-Sonden-Faktor (= 122,014; siehe Tabelle 2.3.) korrigiert. Die Prozentangaben verstehen sich als Prozent der injizierten Gesamtdosis.

Tabelle 7e: Messung der Aktivität über den Kniegelenken

Zeit der Messung 21.5.	Zeit p.i. in Min. = t	$e^{-\lambda t}$	cpm über rechtem Knie	in %	cpm über rechter Tibia	in %	cpm über linkem Knie	in %	cpm über linker Tibia	in %
14 ⁰⁶	336	0,9395	2051	0,286	1743	0,243	1755	0,245	1899	0,265
16 ¹⁵	465	0,9202	2084	0,291	1600	0,223	1802	0,252	1570	0,219
22.5. 8 ⁰⁵	1415	0,7792	2251	0,314	2100	0,293	2180	0,304	1597	0,223

Patient K.A.: Injektion 8^{30} am 21.5.; 100% = 87386788 cpm (siehe Tabelle 2.4.).

Die angegebenen cpm-Werte sind bereits mit $e^{-\lambda t}$ korrigiert. Sie wurden noch mit dem Bohrloch-Sonden-Faktor (= 122,014; siehe Tabelle 2.3.) korrigiert. Die Prozentangaben verstehen sich in Prozent der injizierten Gesamtdosis.

5. D I S K U S S I O N

Die therapeutische Wirksamkeit des Goldes in der Therapie der c.P. ist durch mehrere kontrollierte Studien (20, 21, 22, 23, 24), insbesondere aber durch die Multi-centre-Untersuchung des Research Subcommittee des Empire Rheumatism Council (25) erwiesen.

Methodische Schwierigkeiten der quantitativen Goldbestimmung verhinderten lange Zeit einen kompletten Einblick in die Pharmakokinetik dieser Substanz. Darüberhinaus ist auch heute nur wenig über den Wirkungsmechanismus bzw. den Wirkungsort des Goldes bei der Behandlung der c.P. bekannt. Vermutlich liegt der Wirkungsort des Goldes in einem sogenannten tiefen Kompartiment (Garret E.,26), möglicherweise im speichernden retikulo-histiozytären System.

Die klinische Erfahrung eines verzögerten Wirkungseintrittes nach wochenlanger Goldapplikation einerseits und das Anhalten eines eingetretenen therapeutischen Erfolges lange Zeit nach Beendigung der Goldtherapie andererseits werden mit einer verlängerten Retention des Goldes im Organismus erklärt. Bisherige Bilanzuntersuchungen ergaben, daß Goldsalze vorwiegend renal, in geringen Mengen auch fäkal, ausgeschieden werden (17, 27,28). Diese Untersuchungen waren mit den Schwierigkeiten jeder kompletten Bilanzstudie, vorallem aber mit methodischen Schwierigkeiten eines exakten quantitativen Goldnachweises belastet.

Mithilfe eines Ganzkörperzählers (whole body radiation chamber) hatten wir die Möglichkeit, exakt die zu einem Zeitpunkt nach Applikation eines radioaktiv

markierten Goldpräparates im Gesamtorganismus vorhandene Goldmenge zu messen. Diese direkte Messung des Goldgehaltes im gesamten Körper ist nicht mit den Fehlern einer indirekten quantitativen Goldbestimmung behaftet und liefert uns pharmakokinetische Daten, mit denen man den Goldgehalt eines Organismus bei jedem beliebigen Therapieschema zu jeder beliebigen Zeit der Therapie zu bestimmen vermag. Damit ist eines der bisherigen Probleme der Goldtherapie, nämlich die Unkenntnis der im Gesamtorganismus vorhandenen Goldmenge nach einer Goldtherapie, gelöst.

Die experimentell gefundene Retentionskurve läßt sich in eine Summe von zwei Exponentialfunktionen zerlegen (Abbildung 19), sodaß die Retention mathematisch nach folgender Formel ausgedrückt und berechnet werden kann:

$$R(t) = a_1 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_1} \cdot t} + a_2 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_2} \cdot t}$$

$R(t)$: Retention zu einem Zeitpunkt (t) nach Applikation

a_1 : mathematisch mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate bestimmbarer Anteil der raschen Elimination

a_2 : $100 - a_1$ (Anteil der langsamen Elimination)

T_1/T_2 : Eliminationshalbwertszeiten

Wir fanden für T_1 einen Mittelwert von 0,73 d (Tage), für T_2 einen Mittelwert von 27,2 d.

a_1 beträgt nach den experimentellen Kurven unserer Patienten 21%.

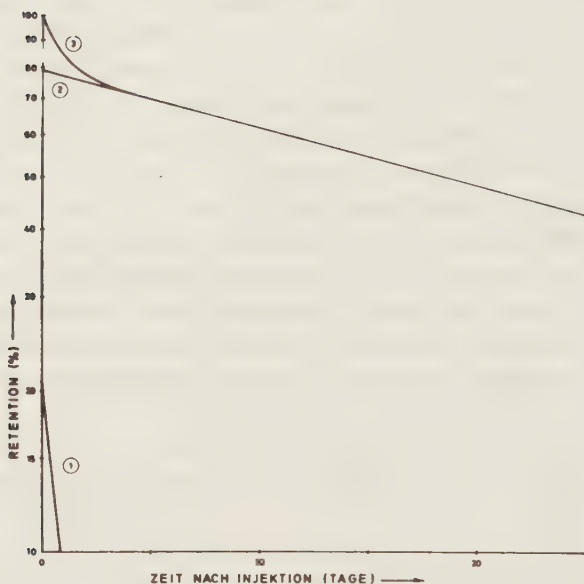


Abbildung 19

Zerlegung der Mittelwertskurve aller Retentionskurven
in zwei Exponentialfunktionen

Aus den Retentionskurven des GKZ wurde die Mittelwertskurve konstruiert und errechnet und auf semilogarithmischem Papier dargestellt.

3 = Mittelwertskurve aller Retentionskurven

2 = Exponentialfunktion der langsamen Retention

1 = Exponentialfunktion der raschen Retention

Die relativ kurze physikalische Halbwertszeit von ^{198}Au mit 2,7 Tagen erlaubte uns allerdings nur Messungen über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen. Die Verwendung eines Isotops mit längerer Halbwertszeit bei dieser Untersuchungsmethode könnte eventuell durch die dadurch länger möglichen Messzeiten noch exaktere pharmakokinetische Daten liefern. Es ist allerdings die Frage, ob die damit verbundene Strahlungsbelastung Untersuchungspersonen zugemutet werden darf.

Die gleichzeitig durchgeführte indirekte Messung des Goldgehaltes im Organismus durch die Bestimmung der Eliminationswerte in Harn und Stuhl der untersuchten Patienten bestätigt mit großer Genauigkeit die Werte der Retentionsmessung (siehe Tabelle 1.2.).

Die gemessenen Ausscheidungswerte im Urin, sowohl in einer 24-Stunden-Periode (11% - 17%), als auch über einen Zeitraum von zehn Tagen (unsere Werte: 25% bis 40%, Mascarenhas: 29% bis 44%, (17)) stehen in guter Übereinstimmung mit den von anderen Autoren mitgeteilten Werten (10, 17, 29).

Der zeitliche Ablauf des Plasmagehaltes an Gold während einer 24-Stunden-Periode mit einem Gipfel bei etwa sechs Stunden nach einer intramuskulären Injektion des radioaktiv markierten Präparates entspricht ebenfalls den Ergebnissen anderer Autoren (16, 17, 30), die quantitative Bestimmungen des Goldes mit Hilfe des AAS und anderer Methoden (siehe Seite 2) durchführten.

Der zeitliche Ablauf der Resorption von der Injektionsstelle läßt sich dagegen nur mit Hilfe nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden feststellen. Der bei unseren Untersuchungen gefundene zeitliche Ablauf der

Resorption aus dem Injektionsdepot korreliert wiederum gut mit dem bei den einzelnen Patienten festgestellten Plasmaspiegelverlauf (Abbildung 14 und 15).

Die Ganzkörperszintigraphie bei unseren Patienten war zunächst nur geplant, um den Zeitpunkt einer möglichst gleichmäßigen Verteilung des Goldes im Organismus zu ermitteln, was für die Untersuchungen mit dem Ganzkörperzähler eine wesentliche Voraussetzung war.

Wir konnten dabei aber zugleich einen gewissen Einblick in den zeitlichen Ablauf der Verteilung des Goldes in die einzelnen Körperregionen gewinnen.

Erwartungsgemäß fanden wir relativ früh (zwischen der dritten und fünften Stunde nach der Injektion) eine deutliche Anreicherung im Bereich beider Nieren und der Blase, was recht gut mit den Ergebnissen korreliert, die wir bei der fraktionierten Goldbestimmung im 24-Stunden-Urin p.i. erhielten. Etwa fünf Stunden nach der Injektion stellte sich in den OT-Aufnahmen zusätzlich eine Anreicherung im Bereich der Leber dar und entsprechend dem hohen Plasmagehalt zu dieser Zeit auch im Bereich der großen Gefäße (Abdomenmitte und Thoraxmitte). Acht Stunden nach der Injektion zeigte der gesamte Körper eine Anreicherung des radioaktiven Goldes, die Extremitäten stellten sich vor allem 24 Stunden p.i. besonders gut dar. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Werten überein, die Lawrence (10) mitteilt.

Up-take-Messungen über den Kniegelenken und über den Unterschenkel-Mitten (als Bezugspunkte) zeigten zwar eine deutlich stärkere Anreicherung des Goldes bei einem akut entzündlichen, unilateralen Befall bei einer

Patientin. Es ist jedoch keine Aussage möglich, ob es sich hierbei um eine spezifische Affinität des Goldes zu synovitischem Gewebe handelt oder ob es sich nur um den Ausdruck einer dem Entzündungsort entsprechenden Hyperämie handelt.

Bei allen Patienten war aber die gemessene Aktivität 24 Stunden nach der Injektion über den Kniegelenken um 20% bis 30% größer als über den jeweiligen Bezugspunkten der Tibiamitten. Inwieweit dies nur ein Ausdruck einer allgemeinen Mehrdurchblutung der Gelenke oder einer vermehrten Goldanreicherung in den von der c.P. befallenen Gebieten darstellt, läßt sich nur durch weitere nuklearmedizinische Untersuchungen klären.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe des Ganzkörperzählers ermittelten wir die Ganzkörperretention von ^{198}Au , das fünf Patienten mit chronischer Polyarthrit in Form von Auro(^{198}Au)-thiopolypeptid verabreicht worden war. Durch Zerlegung der gefundenen Retentionskurven in zwei Exponentialfunktionen läßt sich eine mathematische Gleichung aufstellen, mit der es möglich ist, den Goldgehalt eines Organismus bei jedem beliebigen Therapieschema zu jeder beliebigen Zeit zu ermitteln.

Von denselben fünf Patienten wurden die Eliminationswerte in Harn und Stuhl bestimmt. Wir fanden:

1. Die Goldexkretion im Urin beträgt über einen Zeitraum von zehn Tagen zwischen 25% und 40% der injizierten Gesamtdosis.
2. Die Goldexkretion im 24-Stunden-Urin nach der Injektion liegt mit 11% bis 17% weitaus höher als an den folgenden Tagen. Am zweiten Tag p.i. werden zwischen 1,5% und 2%, in den nächsten acht Tagen etwa 1% der applizierten Gesamtdosis im Urin ausgeschieden.
3. Bei den einzelnen Patienten beträgt die Goldausscheidung im Urin in den ersten 24 Stunden p.i. zwischen 63% und 68% der gesamten Goldexkretion im Urin während der Meßperiode von zehn Tagen.
4. Die Goldexkretion pro Stuhlportion liegt bei allen Patienten zwischen 0,5% und 2% der applizierten Gesamtmenge.
5. Die Gesamtausscheidung in den Faeces während der Meßzeit von zehn Tagen beträgt zwischen 6% und 7% der applizierten Gesamtmenge.

6. Die Goldausscheidung in den Faeces erreicht ihren höchsten Wert etwa vier bis fünf Tage nach der Injektion.
7. Nach einer Goldinjektion werden etwa 80% der Gesamtexkretion im Urin und etwa 20% im Stuhl ausgeschieden.

Bei weiteren fünf Patienten wurde nach einer Injektion von ¹⁹⁸Au dessen Verteilung im Körper mithilfe der Ganzkörperszintigraphie bestimmt. Zugleich ermittelten wir bei diesen Patienten folgende Ergebnisse:

1. Durch Up-take-Messungen über den Injektionsstellen ergab sich der zeitliche Ablauf der Absorption des Goldes aus den Injektionsdepots. Etwa 50% der Gesamtdosis sind nach 90 Minuten absorbiert. Nach 24 Stunden lassen sich über den Injektionsstellen nur mehr sechs Prozent der injizierten Gesamtmenge nachweisen.
2. Der Serumgoldspiegel erreicht fünf Stunden nach der Applikation den höchsten Wert mit etwa 1,5% der injizierten Gesamtdosis in 100 ml Plasma.
3. Die Up-take-Messungen über den Kniegelenken zeigten, daß die Aktivität in diesen Gelenken 20% bis 30% höher liegt als über den entsprechenden Bezugspunkten der Tibia-Mitten. Bei einer Patientin fanden wir eine deutlich höhere Anreicherung des Goldes in einem akut entzündeten Kniegelenk.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. LANDÈ, K.: Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte durch Solganal.
Münchener med. Wchschr. 74, 1132, (1927)
2. FORESTIER, M.J.: L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques.
Bull.Mem.Soc.Méd.Hop.Par. 53, 324-327, (1929)
3. FORESTIER, M.J.: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. The results of six year's experience.
J.Lab.Clin.Med. 20, 827-840, (1935)
4. WAGENHÄUSER, F.J.: Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthrits.
Therapiewoche 21, 1851-1861, (1971)
5. KRUSIUS, F.E., A.MARKKANEN, P.PELTOLA: Plasma-levels and urinary excretion of gold.
Ann.Rheum.Dis. 29, 232, (1970)
6. GERBER R., H.PAULUS, R.BLUESTONE, M.PEARSON: Clinical response and serum gold levels in chrysotherapy.
Ann.Rheu.Dis. 31, 308, (1972)
7. JONES R., U.AHMED, B.CHAN: Goldexcretion in Rheumatoid Arthritis.
Brit.Med.J. 13, 610, (1971)
8. EBERL R., H.ALTMANN: Goldbehandlung bei rheumatischen Erkrankungen.
Wiener klin. Wchschr. 52, 950-952, (1969)

9. ROBERT H., R.H. PERSELLIN, M. ZIFF: The effect of goldsalts on Lysosomal Enzymes of the Peritoneal Macrophage.
Arthr.and Rheum. 1, 57-65, (1966)
10. LAWRENCE J.S.: Studies with radioaktive gold.
Ann.Rheum.Dis. 20, 341, (1961)
11. PERSELLIN R.H., J.D. SMILEY, M. ZIFF: Mechanism of action of goldsalts.
Arthr.Rheum. 6, 787-788, (1963)
12. ADAM M., P. BARTL, Z. DEYL: Uptake of gold by collagen in gold therapy.
Ann.Rheum.Dis. 24, 382-388, (1965)
13. CLAUSEN J.: Determination of gold in protein-containing fluids by means of ultraviolet emission spectrography.
Dan.Med.Bull. 9, 221-228, (1962)
14. CHRISTIAN G.D.: Polarographic determination of traces of gold in blood and serum.
Clin.Chem. 11, 459-465, (1965)
15. SØLVSTEN S.: Determination of gold in serum and urine by neutron activation analysis.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 16, 39-52, (1964)
16. LORBER A., R.L. COHEN, C.C. CHANG: Golddetermination in biological fluids by atomic absorption spectrophotometrie.
Arthr.Rheum. 11, No.2, Part 1, (1968)

17. MASCARENHAS R., J.L. GRANADA, R.H. FREYBERG: Gold metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with gold compounds-reinvestigated.
Arthr.Rheum. 15, 391-402, (1972)
18. STEINBROCKER O., C.H. TRAEGER: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.
J.Amer. Med. Ass. 140, 659-662, (1949)
19. ROTHERMICH N.O., W. BERGEN, K. PHILIPS: The use of plasma goldlevels in determining dose, frequency, type of gold salt and impending toxicities in chrysotherapy for rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 10, 308-319, (1967)
20. TRANAVSKY K., P. SCHULTZ, S. SITAJ: Die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis mit Gold.
Bericht über einen Doppelblindversuch
Z.Rheumatologie 33, 138-148, (1974)
21. SCHATTENKIRCHNER M., A. PILGER, W. SEITZ: Goldbehandlung bei der chronischen Polyarthritits.
in Vorbereitung
22. KANTOR R.G., N. HARLEY, F. BISHKO, M. MELTZER: Gold pharmacodynamics in rheumatoid arthritis as determined by radioactive tracer.
Proc. of the Intern.Scientific Session of the Amer. Rheum. Assoc. Annual Scientific Meeting June, 14/15 (1971)
23. SIGLER J.W., G.B. BLUHM, H. DUNCAN: A double-blind study on the effects of gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis.
J.Amer.Med.Assoc. 219, 1410-1411, (1972)

24. LORBER A., C.J. ATKINS, C.C. CHANG, Y.B. LEE,
J. SRARRS, R.A. BOVY: Monitoring serum gold values to
improve chrysotherapy in rheumatoid arthritis.

Ann.Rheum.Dis. 32, 133-139, (1973)

25. RESEARCH SUB-COMMITTEE of the EMPIRE RHEUMATISM
COUNCIL: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Re-
port of a multicentre controlled trial.

Ann.Rheum.Dis. 19, 95-119, (1960)

26. GARRET E.R.: In Klinische Pharmakologie und Phar-
makotherapie. Herausgeber: H.P. KUEMMERLE, E.R. GARRET,
K.H. SPITZY

Urban und Schwarzenberg Verlag München-Berlin (1971)

27. RESEARCH SUB-COMMITTEE of the EMPIRE RHEUMATISM
COUNCIL: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final
report of a multicentre controlled trial.

Ann.Rheum.Dis. 20, 315-334, (1961)

28. HARTH, M.: Serum gold levels during chrysotherapy
with relation to urinary and fecal excretion.

Clin.Pharmacol.Ther. 15, 354-360, (1974)

29. FREYBERG R.H.: The place of gold compounds in the
treatment of rheumatoid arthritis.

J.Chron. Dis. 5, 723-733, (1957)

30. EBERL R., H. ALTMANN: Über die Transportform von
Gold im Blutserum nach intravenöser bzw. intramuskulärer
Verabreichung verschiedener Goldsalze.

Z.Klin.Chem.u.Klin.Biochem. 8, 99-103, (1970)

Herrn Professor Dr. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Erlaubnis, mit den Patienten und in den Laboratorien der Medizinischen Poliklinik arbeiten zu dürfen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Schattenkirchner, der mich unermüdlich in wissenschaftlicher und menschlicher Hinsicht unterstützte und Herrn Dipl. Physiker A. Böhne, der unter großem Zeitaufwand mir während der Untersuchungen am Ganzkörperzähler wissenschaftlich bei Seite stand.

L E B E N S L A U F

Name : Hubert Greding
Geburtsdatum : 4.1.1947
Geburtsort : Burghausen/Obbay.
Vater : Adolf Greding, Zahnarzt
Mutter : Annemarie Greding, geb. Helmes
Volksschule : Amalienschule in München
Gymnasium : Pestalozzigymnasium in München,
Abitur dort 1969
Studium : Humanmedizin an der Ludwig-Maximi-
liansuniversität zu München 1969
bis 1975; Ärztliche Vorprüfung im
Juni 1972; Ärztliche Prüfung im
Juni 1975; Arbeit an der Disserta-
tion in der Medizinischen Polikli-
nik der Universität München von
Oktober 1972 bis Mai 1974 unter
Leitung von Dr. M. Schattenkirchner.

